

**Einfluß schwerer Hypoxie bzw. moderater Hypoxie mit Hyperthermie auf die Durchblutung des Magendarmtraktes beim neugeborenen normalgewichtigen und wachstumsretardierten Ferkel**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Christian Hubold  
geboren am 28.07.1970 in Sömmerda

Gutachter 1: PD Dr.R.Bauer, Institut für Pathophysiologie Jena

Gutachter 2: Prof. Dr. E. Kauf, Kinderklinik Jena

Gutachter 3: Prof. Dr. W. Moll, Universität Regensburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.05.2005

# INHALTSVERZEICHNIS

## Seite

### I ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

### II ZUSAMMENFASSUNG

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Begriffsbestimmung der intrauterinen Wachstumsretardierung	1
1.2	Ätiologische Faktoren der symmetrischen und asymmetrischen intrauterinen Wachstumsretardierung	
1.3	Aktuelle Vorstellungen zur Pathogenese asymmetrischer intrauteriner Wachstumsretardierung	2
1.4	Bedeutung asymmetrischer intrauteriner Wachstumsretardierung für die Individualentwicklung	3
1.5	Effekte der intrauterinen Wachstumsretardierung auf den Gastrointestinaltrakt	5
1.6	Tiermodelle zur Erforschung der Wachstumsretardierung und eigenes Tiermodell	6
1.7	Ontogenese der Durchblutungsregulationsmechanismen im Splanchnikusgebiet	8
1.8	Änderung der Splanchnikusdurchblutung bei hypoxischen Zuständen im Neugeborenenalter	10
1.9	Zielstellung der Arbeit	11
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODE</b>	<b>13</b>
2.1	Auswahl der Versuchstiere	13
2.2	Allgemeine Versuchsvorbereitungen und chirurgische Instrumentierung	13
2.3	Versuchsgruppen und Versuchsdurchführung	15
2.4	Bestimmung der paraklinischen Parameter	16
2.5	Durchblutungsmessung mittels Farbmikrosphärentechnik	17
2.5.1	Grundlagen der Farbmikrosphärentechnik	17
2.5.2	Durchführung der CMS-Messung	17
2.5.3	Präparation des Versuchstieres	18
2.5.4	Weiterverarbeitung der Organproben	19
2.6	Berechnung des Blutflusses in der Vena portae	20
2.7	Kalkulation der Darmdurchblutung	20
2.8	Kalkulation von Sauerstoffangebot, Sauerstoffgehalt und vaskulärem Widerstand	21
2.9	Statistische Auswertung der Daten	21

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	22
3.1	Auswirkung einer aIUWR auf strukturelle und funktionelle Parameter	22
3.1.1	Biometrische Untersuchung	22
3.1.1.1	Absolute und relative Organgewichte	22
3.1.1.2	Gehirn – Leberquotient	23
3.1.1.3	Absolute und relative Darmlänge	23
3.1.2	Vergleich von laborchemischen Befunden und Parametern der Herz-Kreislaufregulation zwischen NG- und aIUWR-Tieren unter Ruhebedingungen	24
3.1.3	Vergleich von Durchblutung, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand zwischen NG- und aIUWR-Tieren unter Ruhebedingungen	25
3.1.4	Vergleich von Durchblutung, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand in einzelnen Darmabschnitten unter Ruhebedingungen	26
3.2	Die Scheinversuchsgruppe	28
3.2.1	Laborchemische Befunde	28
3.2.2	Vergleich der Durchblutung in der Scheinversuchsgruppe	29
3.2.3	Vergleich des Sauerstoffangebotes in der Scheinversuchsgruppe	29
3.2.4	Vergleich des Gefäßwiderstandes in der Scheinversuchsgruppe	30
3.3	Einfluss einer schweren hyperkapnischen Hypoxie auf NG- und aIUWR-Ferkel	30
3.3.1	Laborchemische Befunde	30
3.3.2	Einfluss einer aIUWR auf die Splanchnikusdurchblutung bei schwerer hyperkapnischer Hypoxie	33
3.3.3	Einfluss einer aIUWR auf das Sauerstoffangebot im Splanchnikusgebiet bei schwerer hyperkapnischer Hypoxie	37
3.3.4	Einfluss einer aIUWR auf den Gefäßwiderstand im Splanchnikusgebiet bei schwerer hyperkapnischer Hypoxie	40
3.4	Einfluss einer moderaten hyperkapnischen Hypoxie und Hyperthermie auf NG- und aIUWR-Ferkel	43
3.4.1	Laborchemische Befunde	43
3.4.2	Einfluss einer aIUWR auf die Splanchnikusdurchblutung bei moderater hyperkapnischer Hypoxie und Hyperthermie	46
3.4.3	Einfluss einer aIUWR auf das Sauerstoffangebot im Splanchnikusgebiet bei moderater hyperkapnischer Hypoxie und Hyperthermie	50
3.4.4	Einfluss einer aIUWR auf den Gefäßwiderstand im Splanchnikusgebiet bei moderater hyperkapnischer Hypoxie und Hyperthermie	52
3.4.5	Zusätzlicher Einfluß einer Hyperthermie auf laborchemische Parameter bei experimenteller moderater Hypoxie	55
3.4.6	Zusätzlicher Einfluß einer Hyperthermie auf Durchblutung, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand bei experimenteller moderater Hypoxie	56

3.5	Trocken-Feuchtgewichtsverhältniss im Gastrointestinaltrakt	64
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	66
4.1	Diskussion der Versuchsdurchführung	66
4.1.1	Das Ferkel als Tiermodell	66
4.1.2	Methodenabhängige Einflußgrößen	66
4.1.3	Darmaufarbeitung	67
4.1.4	Nutzung von farbmakierten Mikrosphären	68
4.2	Die asymmetrische Wachstumsretardierung	70
4.3	Einfluß der Wachstumsretardierung auf Laborparameter	71
4.4	Einfluß der Wachstumsretardierung auf Blutfluß, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand des Magen-Darmtraktes unter Ruhebedingungen	72
4.5	Einfluß der Wachstumsretardierung auf die Katecholaminspiegel	73
4.6	Einfluß einer schweren Hypoxie auf die Katecholaminspiegel	74
4.7	Einfluß von Hyperthermie auf die Katecholaminspiegel	75
4.8	Einfluß der schweren Hypoxie auf Blutfluß, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand des Magen-Darmtraktes	76
4.9	Einfluß der Hyperthermie auf Blutfluß, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand bei moderater Hypoxie	78
4.10	Wassergehalt im Gastrointestinaltrakt	79
<b>5</b>	<b>SCHLUSSVOLGERUNG</b>	82
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	

## Abkürzungsverzeichnis

<b>11<math>\beta</math>-HSD-2</b>	11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2
<b>AGA</b>	appropriate for gestational age
<b>aIUWR</b>	asymmetrische intauterine Wachstumsretardierung
<b>aIUWR_mHH</b>	wachsumsretardierte Ferkel mit moderater hyperkapnischer Hypoxie
<b>aIUWR_mHH+H</b>	wachsumsretardierte Ferkel mit moderater hyperkapnischer Hypoxie und Hyperthermie
<b>aIUWR_sHH</b>	wachsumsretardierte Ferkel mit schwerer hyperkapnischer Hypoxie
<b>aIUWR_SV</b>	scheinoperierte wachsumsretardierte Ferkel
<b>BE</b>	Basenexcess
<b>BF</b>	Blutfluß
<b>CMS</b>	farbmarkierte Mikrosphären
<b>CO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxid
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>FiO<sub>2</sub></b>	fraktioneller inspiratorischer Sauerstoffanteil
<b>GW</b>	Gefäßwiderstand
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>HMV</b>	Herzminutenvolumen
<b>HPLC</b>	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
<b>IGF</b>	Insulin like Growth Factor
<b>IUWR</b>	intauterine Wachstumsretardierung
<b>KCl</b>	Kaliumchlorid
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KOH</b>	Kaliumhydroxid
<b>LBW</b>	low birthweight infant
<b>MAC</b>	minimale alveoläre Konzentration
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>N<sub>2</sub>O</b>	Lachgas
<b>NG_mHH</b>	normalgewichtige Ferkel mit moderater hyperkapnischer Hypoxie
<b>NG_mHH+H</b>	normalgewichtige Ferkel mit moderater hyperkapnischer Hypoxie und Hyperthermie
<b>NG_sHH</b>	normalgewichtige Ferkel mit schwerer hyperkapnischer Hypoxie
<b>NG_SV</b>	scheinoperierte normalgewichtige Ferkel
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>O<sub>2</sub></b>	Sauerstoff

<b>pCO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxidpartialdruck
<b>PEEP</b>	positiver endexpiratorischer Druck
<b>pO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffpartialdruck
<b>RAS</b>	Renin-Angiotensinsystem
<b>RBF</b>	regionaler Blutfluß
<b>SGA</b>	small for gestational age infant
<b>SV</b>	Scheinversuch
<b>U/min</b>	Umdrehungen pro Minute

## ZUSAMMENFASSUNG

Die intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR) stellt nach wie vor ein Hauptproblem der Geburtshilfe und Perinatalmedizin dar und ist mit einer erhöhten perinatalen Morbidität, Mortalität sowie Langzeit-Folgen assoziiert. Eine mögliche therapeutische Beeinflussung setzt Kenntnisse über die Pathogenese der IUWR voraus. Unsere Untersuchungen am Tiermodell einer asymmetrischen IUWR (aIUWR) beim neugeborenen Ferkel sollten klären, welchen Einfluss eine aIUWR auf die Hämodynamik im Splanchnikusgebiet bei schwerer hyperkapnischer Hypoxie (art.  $p\text{CO}_2$  175mmHg, art. $\text{O}_2$ -Sättigung 120%) sowie einer zusätzlichen Hyperthermie (41°C) bei moderater hyperkapnischer Hypoxie (art.  $p\text{CO}_2$  ~75 mmHg, art. $\text{O}_2$ -Sättigung ~45%) bei 1 Tag alten Ferkeln hat (normalgewichtige (NG-) Ferkel: n=23, Körpergewicht (KG) 1125 - 1700g; aIUWR-Ferkel: n=22, KG 750 - 870g). Der regionale Blutfluß (BF) (mittels farbstoffmarkierter Mikrosphären gemessen),  $\text{O}_2$ -Angebot und Gefäßwiderstand (GW) wurden in 5 Regionen des Gastrointestinaltraktes bestimmt und mit den Ergebnissen scheinooperierter Versuchstiere (Kontrollwert, 10 min und 50min Hypoxie, 30min und 180min Reoxygenierung) verglichen. Ferner wurde der Wassergehalt von Darmgewebsproben aus 5 Regionen des Gastrointestinaltraktes mittels der Trocken-Feuchtwegtsmethode bestimmt.

Bei schwerer Hypoxie zeigten BF,  $\text{O}_2$ -Angebot und GW im Splanchnikusgebiet keinen Unterschied zwischen NG- und aIUWR-Tieren. In der Reoxygenierungsphase zeigten die aIUWR-Tiere eine erneute Reduktion von BF und  $\text{O}_2$ -Angebot bei Wiederanstieg des GW ( $p<0,05$ ). Eine zusätzliche Hyperthermie bei moderater Hypoxie führte im Vergleich zu normothermen Tieren zu einer stärkeren Einschränkung von BF und  $\text{O}_2$ -Angebot mit stärkerem Anstieg des GW. Ferner war eine posthypoxische Ödementwicklung mit erhöhtem Gesamtwasseranteil im Gastrointestinaltrakt der Tiere mit schwerer Hypoxie und der aIUWR-Hyperthermietiere gegenüber der Scheinversuchsgruppe nachweisbar ( $p<0,05$ ).

Sowohl schwere hyperkapnischer Hypoxie als auch Hyperthermie bei moderater hyperkapnischer Hypoxie führten bei NG- und aIUWR-Tieren zu ausgeprägter intestinaler Ischämie. Für die aIUWR-Tiere scheinen zusätzlich die in der Reperusionsphase nachweisbare erneute Durchblutungsrestriktion relevant zu sein. Die erhobenen Befunde geben Hinweise auf pathogenetische Mechanismen intestinaler Läsionen bzw. das Auftreten von nekrotisierender Enterokolitis nach perinataler Hypoxie / Asphyxie bei IUWR-Neugeborenen. Eine eventuell zusätzlich bestehende Hyperthermie muß als zusätzlicher Risikofaktor für eine intestinale Ischämie gewertet werden.



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Begriffsbestimmung der intrauterinen Wachstumsretardierung

Verschiedene Ursachen können dazu führen, dass Neugeborene zu leicht und/oder zu klein geboren werden. Zur Charakterisierung einer Mangelentwicklung ist neben Körpergröße und -gewicht das Gestationsalter ein wichtiger Parameter. So kennzeichnet der Begriff des „untergewichtigen Neugeborenen“ (low birthweight infant - LBW) Neugeborene mit einem Körpergewicht von weniger als 2500g, jedoch ohne Berücksichtigung des Gestationsalters (Vandenbosche & Kirchner, 1998). Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile des für das Gestationsalters gültigen Normwertes, werden als hypotroph („small for gestational age infant“ - SGA) bezeichnet. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass für die Klassifizierung des Neugeborenen als „hypotroph“ das berechnete Gestationsalter (postkonzeptionell, post menstruationem oder ultraschallgestützt) eine wesentliche Rolle spielt. Fehlberechnungen der Schwangerschaftsdauer können die Zuordnung des Neugeborenen als „eutrophes“ (appropriate for gestational age - AGA) oder hypotrophes Neugeborenes beeinflussen (Bakketeig et al., 1998; Bakketeig, 1998).

Mit Hilfe von Wachstumskurven lässt sich bei Kenntnis von Schwangerschaftsdauer und Körpergewicht als Korrelationsgrößen das Ausmaß einer Mangelentwicklung genauer charakterisieren. Berücksichtigt werden muß, dass SGA-Neugeborene nicht gleichbedeutend sind mit dem Anteil von Kindern, die eine pathologische Wachstumseinschränkung aufweisen, obwohl dies z.T. in der Literatur so erfolgt. Auch Neugeborene, die durch eine Fehleinschätzung des Gestationsalters als zu leicht beurteilt werden oder den unteren Bereich der Norm repräsentieren, werden eingeschlossen (Wollmann, 1998b). Eine Wachstumsretardierung liegt vor, wenn ein Neugeborenes mit Geburtsgewicht und / oder -länge unterhalb der 10. Perzentile liegt und zusätzlich eine pathologische Wachstumsrestriktion vorliegt. Bei wachstumsretardierten Neugeborenen (intrauterine Wachstumsretardierung - IUWR) führten verschiedene Faktoren dazu, daß die intrauterine Entwicklung gehemmt wurde und somit das genetisch vorgegebene Wachstumspotential nicht ausgeschöpft werden konnte. Alle IUWR-Neugeborenen sind entsprechend dieser Einteilung auch zu klein für das Gestationsalter (SGA), aber nicht alle SGA-Neugeborene sind IUWR-Neugeborene (Wollmann, 1998b). Der gegenwärtige Kenntnisstand zur Pathogenese der intrauterinen Wachstumsretardierung ist immer noch lückenhaft, so dass z.Z. ca. 40% der IUWR als idiopathisch in der klinischen Praxis klassifiziert werden (Wollmann, 1998a). Somit erscheint die Klassifikation der Wachstumsretardierung nach

morphologischen Kriterien immer noch zeitgemäß, da sie auch Hinweise über das zeitliche Auftreten einer intrauterinen Wachstums- und Entwicklungsverzögerung ermöglicht. Unter Berücksichtigung verschiedener morphometrischer Parameter erfolgt bei dieser Klassifikation die Einteilung in eine symmetrische (harmonische) und asymmetrische (disharmonische) Wachstumsretardierung (aIUWR). Jedoch muß berücksichtigt werden, dass beide Formen zwei Extreme in der Entwicklung von IUWR-Neugeborenen darstellen, zwischen denen sich, mit kontinuierlichem Übergang, die intrauterine Wachstumsretardierung manifestieren kann, wobei die Dysproportionalität mit dem Ausmaß der Wachstumsrestriktion zunimmt (Wollmann, 1998b).

Die symmetrische Wachstumsretardierung ist dadurch gekennzeichnet, dass das Wachstum von Kopf, Rumpf und Extremitäten meist in gleichem Ausmaß betroffen ist. Sowohl Geburtsgewicht als auch Körperlänge und frontookzipitaler Kopfumfang liegen unterhalb der 10. Perzentile des entsprechenden Gestationsalters. Bei der asymmetrischen Wachstumsretardierung sind Kopfwachstum sowie Skelett- und damit Längenwachstum weniger betroffen („head and brain sparing“). Frontookzipitaler Kopfumfang und Körperlänge sind im Vergleich zum Körpergewicht (unterhalb der 10. Perzentile) weniger stark reduziert, so dass ein niedrigerer Gewichtsindex resultiert (Rosso & Winick, 1974; Villar & Belizan, 1982).

## **1.2 Ätiologische Faktoren der symmetrischen und asymmetrischen intrauterinen Wachstumsretardierung**

Ausmaß und Form der IUWR werden vom zeitlichen Auftreten beeinträchtigender Faktoren beeinflusst (Villar & Belizan, 1982). Die symmetrische IUWR ist dadurch gekennzeichnet, dass bereits in der frühen Schwangerschaft das intrauterine Wachstum beeinträchtigende Faktoren wirksam werden. Verschiedenste Ursachen wie z.B. genetische Erkrankungen (Chromosomenabberationen, Gendefekte), toxische Einflüsse (Alkohol, Nikotin, Drogen) oder intrauterine Infektionen (TORCH-Syndrom, Syphilis) kommen in Frage. Ein postnatales Aufholwachstum wird im Vergleich zu Neugeborenen mit einer aIUWR seltener beobachtet. Die aIUWR resultiert aus erst in der späten Schwangerschaft (3. Trimenon) wirksam werdenden Faktoren, die das Wachstum des Feten beeinträchtigen. Etwa 75% der Mangelgeborenen weisen diese Form der Wachstumsretardierung auf. Ursachen einer spät einsetzenden fetalen Wachstumsverzögerung sind z.B. die EPH-Gestose und die maternale Hypertonie, schwere Mangelernährung der Mutter oder auch Mehrlingsschwangerschaften. Aus Sicht des Feten liegt somit eine extrinsische Störung

vor. Die Wachstumspotenz des Feten ist prinzipiell normal, so dass man postnatal häufig ein Aufholwachstum findet (Wollmann, 1998b). Einige Untersucher beschreiben eine höhere neonatale Mortalität unter den aIUWR-Neugeborenen (Hoffmann & Bakketeig, 1984; Guaschino et al., 1986; Hass et al., 1987), aber ein stärker ausgeprägtes frühes Aufholwachstum mit besserer Prognose für die Langzeitentwicklung im Vergleich zu symmetrischen IUWR-Neugeborenen (Fancourt et al., 1976; Harvey et al., 1982; Hill et al., 1984; Villar et al., 1984).

Eine Vielzahl tierexperimenteller als auch epidemiologischer Studien zur Bedeutung einzelner Risikofaktoren der IUWR, die neben mütterlichen Erkrankungen z.B. auch genetische Aspekte, mütterliches Fehlverhalten, sozioökonomische und geographische Herkunft berücksichtigen, ist existent, soll jedoch an dieser Stelle nicht detailliert besprochen werden, da dies keinen unmittelbaren Bezug zu den eigenen Untersuchungen hat (Hyttén & Paintin, 1963; Sobrevilla et al., 1968; Yerushalmy, 1971; Billewicz & Thomson, 1973; Waterson, 1979; Lin et al., 1982; Dougherty & Jones, 1982; McGregor et al., 1983; Stagno et al., 1983; Carr-Hill & Prithchard, 1985; Rubin et al., 1986; Kessel et al., 1988; Klebanoff et al., 1989; Myers & Ferguson, 1989; Magnus et al., 1993).

### **1.3 Aktuelle Vorstellungen zur Pathogenese asymmetrischer intrauteriner Wachstumsretardierung**

Während die symmetrische IUWR ihre Ursachen in der Fühlschwangerschaft hat und vor allem bei primär fetalen Erkrankungen auftritt, ist die Substratlimitierung im letzten Trimenon offensichtlich der Schlüsselfaktor in der komplexen Pathogenese der aIUWR. Eine Reduktion des transplazentaren Stoffaustausches durch eine plazentare Funktionsstörung oder auch maternale Mangelernährung bedingen über ein reduziertes Substratangebot an den Feten eine Wachstumsrestriktion. Verschiedene Hormone, mütterlicher, fetaler oder plazentarer Herkunft, sind in die Steuerung der Nährstoffutilisation und somit des fetalen Wachstums eingebunden (Bassett et al., 1989; Han & Hill, 1994; Fowden, 1995; Fowden, 2001). Eine zentrale Rolle bei der Entwicklung einer aIUWR spielt offensichtlich das IGF (Insulin like Growth Factor)-System (Baker et al., 1993; Liu et al., 1993; Gluckmann, 1995; Gluckmann & Harding, 1997). In verschiedenen Studien wurde der Einfluß von Substratrestriktion oder chronischer Hypoxie auf das IGF-System mit Beeinflussung fetaler Wachstums- und Entwicklungsvorgänge untersucht (Oliver et al., 1993; Gallaher et al., 1992; Gallaher et al., 1994; Tapanainen et al., 1994; Trapanainen et al., 1997; Tazuke et al., 1998; Green et al., 2000).

Auch eine erhöhte intrauterine Glukokortikoidexposition ist mit einer aIUWR assoziiert (Reinisch et al., 1978; Mosier et al., 1982; Berry et al., 1997), wobei eine Beeinflussung des IGF-Systems oder auch die verminderte Expression von plazentaren Glukosetransportern für die glukokortikoidinduzierte Wachstumsrestriktion verantwortlich sind (Price et al., 1992; Li et al., 1993; Li et al., 1998; Hahn et al., 1999). Eine verstärkte intrauterine Glukokortikoidexposition kann bei einer verminderten Aktivität der plazentaren 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (11 $\beta$ -HSD-2) auftreten, welche normalerweise den Feten vor übergetretenen mütterlichen Glukokortikoiden durch deren Umwandlung in inaktive Formen schützt. In experimentellen Modellen und klinischen Untersuchungen war eine verminderte Aktivität der plazentaren 11 $\beta$ -HSD-2 bei aIUWR nachweisbar (Stewart et al., 1995; Edwards et al., 1996; Shams et al., 1998). Tierexperimentell konnte bei Nahrungsrestriktion (proteinarme Diät) eine verminderte plazentare 11 $\beta$ -HSD-2-Aktivität nachgewiesen werden (Phillips et al., 1994; Langley et al., 1996b).

#### **1.4 Bedeutung asymmetrischer intrauteriner Wachstumsretardierung für die Individualentwicklung**

Die IUWR ist ein weltweites Gesundheitsproblem. Die Häufigkeit wird zwischen ca.3% und 11% aller Geburten angegeben, wobei die Inzidenz u.a. von der untersuchten Population oder auch der zugrunde gelegten Standardwachstumskurve beeinflusst wird (Creasy & Resnik, 1994; UN, 1995; WHO, 1995; Neerhof, 1995; Wollmann, 1998b). Neben der Frühgeburtlichkeit ist die IUWR der Hauptrisikofaktor für die perinatale Morbidität und Mortalität (Williams et al., 1982; McCormick, 1985; Villar et al., 1990; Balcazar & Haas, 1991; Neerhof, 1995; Oyen et al., 1995; Cunningham et al., 1997).

Zum Schwangerschaftsende steigt das Risiko der Unterversorgung des wachstumsretardierten Feten an. Ein sich in der Spätschwangerschaft immer stärker auswirkender Nährstoff- und Sauerstoffmangel kann die weitere Ausreifung des Feten kompromittieren. Neben einem intrauterinen Fruchttod besteht die Gefahr, dass die Kompensationsbreite physiologischer Regulationsmechanismen eingeschränkt wird. Dies kann dann insbesondere unter dem Streßereignis der Geburt zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. So zeigen etwa die Hälfte der Neugeborenen mit aIUWR intrapartal eine Asphyxie und niedrigere Apgar-Scores als Kontrollfälle (Vandenbosche & Kirchner, 1998).

Auch auf Erkrankungen im Erwachsenenalter hat aIUWR Einfluß. So wurde in mehreren Studien eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Hypertonie im Erwachsenenalter und einem erniedrigten Geburtsgewicht nachgewiesen (Bakketeig et al., 1993; Hanssens

et al., 1996; Law & Shiell, 1996; Leon et al., 1996; Koupilova et al., 1997). Dieser Zusammenhang konnte im tierexperimentellen Versuch untermauert werden (Woodall et al., 1996). Ebenfalls war eine inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht bzw. Ponderal-Index und einer gestörten Glukosetoleranz bzw. einem nichtinsulinabhängigen Diabetes mellitus im Erwachsenenalter nachgeweisbar (Hales et al., 1991; Phipps et al., 1993; McCance et al., 1994; Curhan et al., 1996; Lithell et al., 1996). Bei aIUWR Neugeborenen fanden sich bereits im Kindesalter Hinweise auf einen gestörten Glukosestoffwechsel mit Zeichen der Insulinresistenz (Law et al., 1995; Yajnik et al., 1995; Hofman et al., 1997). Weiterhin fand sich bei erniedrigtem Geburtsgewicht, insbesondere für Männer, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (Barker et al., 1989; Fall et al., 1992; Osmond et al., 1993; Fall et al., 1995a; Fall et al., 1995b; Vijayakumar et al., 1995; Martyn et al., 1996; Leon & Ben-Shlomo, 1997). Letztere Assoziation existiert offensichtlich unabhängig von sozioökonomischen Faktoren, Bluthochdruck oder anderen etablierten Ursachen der koronaren Herzerkrankung. Auch ein Zusammenhang zwischen Krebserkrankungen und gestörter intrauteriner Entwicklung wird in der Literatur diskutiert (Brown et al., 1986; Walker et al., 1988; Ekblom et al., 1992; Akre et al., 1996; Ekblom et al., 1996; Michels et al., 1996; Sanderson et al., 1996; Leon & Ben-Shlomo, 1997).

Sowohl tierexperimentell als auch beim menschlichen Neugeborenen konnte bei aIUWR Entwicklungsstörungen des ZNS nachgewiesen werden (Hrbek et al., 1982; Kjellmer et al., 1992; Jensen et al., 1996; Mallard et al., 1999; Bauer et al., 2001), wobei damit offenbar auch eine langfristige Beeinträchtigung kortikaler Funktionen assoziiert sind (Allen, 1984; Pryor, 1997). So kann aIUWR im Kindesalter die kognitive und neurologische Entwicklung beeinträchtigen (Parkinson et al., 1981; Villar et al., 1984; Taylor & Howie, 1989; Low et al., 1992; Paz et al., 1995).

Aber auch die Nierentätigkeit ist durch strukturelle und funktionelle Entwicklungsstörungen durch aIUWR betroffen (Robinson et al., 1990; Hinchliffe et al., 1992; Merlet et al., 1994; Bauer et al., 2000b). Andere Organsysteme wie z.B. der Gastrointestinaltrakt wurden bisher wenig untersucht.

### **1.5 Effekte der intrauterinen Wachstumsretardierung auf den Gastrointestinaltrakt**

Von einer intrauterinen Wachstumsretardierung ist auch der Gastrointestinaltrakt betroffen. So wurde bei IUWR ein reduziertes Dünndarmgewicht bzw. -länge, eine verminderte

Villushöhe der Darmzotten, eine reduzierte Aktivität intestinaler Enzyme oder auch eine gestörte Immunfunktion des Darmes beschrieben (Watson & Mc Murray, 1979; Leberthal et al., 1981; Avila et al., 1989; Xu et al., 1994). Auch die Pankreasentwicklung (verminderte Zellzahl und Zellgröße, verminderte Lipaseaktivität) ist bei IUWR beeinträchtigt (Boehm et al., 1991; Xu et al., 1994).

Ob, in Analogie zu den bekannten Zusammenhängen zwischen Substratrestriktion bzw. verstärkte Glukokortikoidwirkung in einer sensiblen Phase der intrauterinen Entwicklung und Erkrankungen im Erwachsenenalter (z.B. langfristige Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Barker et al., 1989; Levitt et al., 1996; Langley-Evans et al., 1996a; Seckl, 1998; Matthews, 2000), auch ein langfristiger Effekt auf den Gastrointestinaltrakt besteht, ist bisher nicht sicher bekannt. Jedoch zeigte z.B. eine Studie bei Kindern im Alter von 2-15 Monaten ein über mehrere Monate persistierende Permeabilitätsstörung der Darmmukosa nach Diarrhoe (Lunn et al., 1991). Kürzlich konnte auch gezeigt werden, dass die intestinale Permeabilitätsstörung im Rahmen einer sogenannten Dünndarm-Enteropathie (Schlüselfaktor der Unterernährung und Wachstumsverzögerung bei Kindern in Entwicklungsländern) bis in das Erwachsenenalter persistieren und somit auch das Wachstumspotential in Kindheit und Pubertät beeinträchtigen kann (Campbell et al., 2002).

In zwei tierexperimentellen Arbeiten von Sibbons und Mitarbeitern wurde u.a. der Einfluß einer Hypoxie bzw. Gefäßokklusion auf histopathologische Veränderungen am Darm bei normalgewichtigen neugeborenen Ferkeln (Gewicht > 1400 g) und „low birth weight“-Tieren (Gewicht zwischen 700 und 1250 g) verglichen (Sibbons et al., 1988; Sibbons et al., 1992b). Jedoch wurden dabei gefäßokklusionsbedingte Veränderungen an isolierten Darmabschnitten untersucht und keine der in unseren Untersuchungen zur Charakterisierung der hypoxieinduzierten Effekte genutzten Parameter (Blutfluß, Sauerstoffangebot, Gefäßwiderstand) bestimmt. Ferner erfolgten die Untersuchungen nicht an einem Tiermodell, bei dem aIUWR nachgewiesen wurde. Dies ist jedoch relevant, da wie unter 1.2. dargestellt, unterschiedliche Ursachen der Wachstumsrestriktion (mit unterschiedlichem zeitlichen Auftreten) existieren. Der Einfluß einer kompensierten aIUWR rief bei neugeborenen Ferkeln keine signifikanten Unterschiede auf hämodynamische Veränderungen am Gastrointestinaltrakt bei moderater normokapnischer und hyperkapnischer Hypoxie hervor (Gaser, 1998).

## **1.6 Tiermodelle zur Erforschung der Wachstumsretardierung und eigenes Tiermodell**

Die klinische Bedeutung der aIUWR ergibt sich aus den in Abschnitt 1.4 dargestellten Folgen für die Individualentwicklung, die neben der erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität auch die beschriebenen Langzeitfolgen beeinhaltet. Bis vor kurzem wurde der Einfluß einer aIUWR auf die weitere postpartale Entwicklung bei unkompliziertem Verlauf, d.h. bei Fehlen einer kritischen Versorgungsstörung bis zum Ende der Gestation und bei der Geburt, kaum untersucht. Dies lag u.a. daran, dass ein großer Teil der Neugeborenen mit aIUWR im weiteren postpartalen Verlauf keine weiteren Anpassungsstörungen und ein deutliches Aufholwachstum zeigten (Wollmann, 1998b). Die Untersuchung struktureller und funktioneller Auswirkungen einer aIUWR hat aufgrund der mittlerweile bekannten Langzeitfolgen aber noch Nachholbedarf. Dies betrifft sowohl Veränderungen, die sich im späteren Verlauf der Individualentwicklung manifestieren als auch unmittelbar das Neugeborenenalter betreffen. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer perinatalen Asphyxie bei bestehender aIUWR ist bekannt (Levene et al., 1985). Auch konnte am aIUWR-Schaffeten eine eingeschränkte Kompensationsfähigkeit bei akuter Hypoxie nachgewiesen werden (Block et al., 1984; 1989; 1990). Jedoch gibt es kaum Untersuchungen beim aIUWR-Neugeborenen zur Frage spezifischer Reaktionsmuster auf verschiedene Streßfaktoren. Ob z.B. bei einer aIUWR eine veränderte Reaktionsweise auf eine vital bedrohliche Hypoxie, Hyperkapnie oder Azidose besteht, wurde bisher nur unzureichend untersucht (Bauer et al., 1998a; Bauer et al., 2000).

## **1.7 Ontogenese der Durchblutungsregulationsmechanismen im Splanchnikusgebiet**

Das Splanchnikusgebiet ist ein komplex funktionierendes Gefäßstromareal, in dem durch eine Vielzahl von Regelmechanismen und Wechselwirkungen die Hämodynamik beeinflusst und eine optimale und bedarfsgerechte Gewebsperfusion entsprechend den situativ wechselnden Anforderungen erreicht wird (Campara & Reynolds, 1972; Granger et al., 1980; Costa & Furness, 1987). Dies geschieht durch zirkulierende vasoaktive Substanzen (z.B. Katecholamine, Vasopressin, Angiotensin), intrinsisches und / oder extrinsisches System. Im Rahmen des intrinsischen Systems wird die Durchblutung durch metabolische oder vaskulär-myogene Zustandsänderungen reguliert. Im metabolischen Regelkreis wird die Durchblutung durch den Gewebs-Sauerstoffpartialdruck oder vaso-

dilatierende Gewebsmetaboliten gesteuert. Im myogenen Regelkreis wird der Gefäßwiderstand und damit die Durchblutung in Abhängigkeit vom transmuralen Arteriolendruck reguliert. In einem bestimmten Bereich kann mittels dieser intrinsischen Druck-Fluß-Autoregulation eine konstante Durchblutung aufrechterhalten werden (Granger et al., 1980; Nowicki, 1990b). Das extrinsische System steuert die Durchblutung über neuronale, humorale und / oder kardiovaskuläre Mechanismen (Granger et al., 1980). Eine dominierende Rolle spielen nervale Mechanismen. Die spezifische Funktion noradrenerger Nervenfasern mit Einflußnahme auf Durchblutung, Motilität oder Mukosatransportvorgänge wird durch verschiedene Transmitter und die Rezeptorverteilung an Zielstrukturen modifiziert (Furness & Costa, 1987; Granger et al., 1980; Folkow et al., 1964; Furness, 1971; Greenway & Oshiro, 1972; Lutt, 1977; Lutt, 1980; Tapper, 1983).

Der Einfluß der die Splanchnikusdurchblutung regulierenden Mechanismen (neuronale, humorale bzw. myogene Faktoren) ist wesentlich vom Reifungsgrad des Gastrointestinaltraktes abhängig. So ist zwar bei Geburt eine nervale Kontrolle der intestinalen Gefäße beim neugeborenen Ferkel nachweisbar, jedoch erfolgt in der frühen postnatalen Phase eine weitere Reifung nervaler Regulationsmechanismen (Gootman et al., 1981).

Eine direkte Stimulation mesenterialer sympathischer Nerven führte altersabhängig zu einer unterschiedlich ausgeprägten Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet beim 1 Monat alten Ferkel (Anstieg des mesenterialen Gefäßwiderstandes um 65% gegenüber Ausgangszustand) im Vergleich zum 1 Tag alten Ferkel (Anstieg des mesenterialen Gefäßwiderstandes um 18% gegenüber Ausgangszustand) (Buckley et al., 1985a). Auch zeigte sich altersabhängig eine kürzere Latenzzeit zwischen Stimulation und Reizantwort ( $3,9 \pm 0,5s$  vs.  $6,3 \pm 0,7s$  bei 10Hz) sowie eine niedrigere Reizschwelle beim 1 Monat alten Ferkel im Vergleich zum 1 Tag alten Ferkel (Buckley et al., 1985a). Ein geringer ausgeprägtes autoregulatorisches Escape-Phänomen bei intestinaler Vasokonstriktion nach nervaler Stimulation und Noradrenalininfusion wurde bei neugeborenen Ferkel (<7 Tage) im Vergleich zu 2 Monate alten Ferkeln beschrieben (Buckley et al. 1987).

Außerdem konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass autoregulative intestinale Blutflußänderungen als Antwort auf Änderungen des Perfusionsdruckes bei 1 Monat alten Ferkeln nachweisbar sind, nicht aber bei unter 2 Wochen alten Tieren (Buckley et al., 1986; Nowicki et al., 1987). Myogene (Johnson, 1986) und metabolische (Granger & Shepherd, 1973; Shepherd, 1982; Shepherd & Riedel, 1982) Mechanismen werden als Vermittler der intestinalen Autoregulation angesehen. Bei 3 Tage alten Ferkeln kommt es bei Blutdruckabfall zur Gefäßkonstriktion mit Anstieg des Gefäßwiderstandes



sowie Störung der Sauerstoffkonsumption bzw. bei Blutflußsteigerung zum Abfall des Gefäßwiderstandes (Nowicki & Miller, 1988; Nowicki, 1998). Neugeborene Ferkel im Alter von 35 Tagen zeigen im Gegensatz zu 3 Tage alten Ferkeln eine moderate Vasodilatation als Antwort auf eine Reduktion des Perfusionsdruckes. Eine postnatale Reifung autoregulativer Mechanismen wurde aber z.B. auch für die renale und femorale Durchblutung beschrieben (Buckley et al., 1983, 1986). Abhängig vom Alter besteht eine unterschiedliche Reaktion auf verschiedene vasokonstriktorische Mediatoren. So wurde beim 3 Tage alten Ferkel eine stärkere Abhängigkeit des Gefäßtonus vom NO-System demonstriert (Nankervis & Nowicki, 1995). Weiterhin wurde in tierexperimentellen Arbeiten am neugeborenen Ferkel eine altersabhängige intestinale Gefäßantwort und Änderung der Sauerstoffkonsumption nach venöser Druckerhöhung, Hämorrhagie oder Nahrungszufuhr nachgewiesen (Crissinger et al., 1988; Crissinger & Granger, 1989a; Crissinger & Burney, 1991). So war die intestinale Sauerstoffaufnahme nach Hämorrhagie (10ml pro kg Körpergewicht) bei 1 Tag alten Ferkeln im Vergleich zum Ausgangszustand erniedrigt, während 2 Wochen alte Ferkeln keine Änderung zeigten (Crissinger & Granger, 1989a). Nach venöser Druckerhöhung zeigten 1 Tag alte Ferkel eine Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes und eine ansteigende Sauerstoffaufnahme während 1 Monat alte Ferkel mit einem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes und reduzierter Sauerstoffaufnahme reagierten (Crissinger et al., 1988).

### **1.8 Änderung der Splanchnikusdurchblutung bei hypoxischen Zuständen im Neugeborenenalter**

Systemischer Sauerstoffmangel führt schon bei Feten (im mittleren Gestationsalter beginnend) zu einer Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens zugunsten von Herz, Gehirn und Nebennieren (Anderson et al., 1998; Jensen et al., 1999). Dies geschieht in einem erheblichen Maße auf Kosten der Blutversorgung des Magen-Darmtraktes. Aber auch andere Organbereiche, wie vor allem die Nieren (Bauer et al., 2000) sind hiervon im Neugeborenenalter betroffen. In verschiedenen tierexperimentellen Studien konnte eine intestinale Durchblutungsreduktion nach Hypoxie bzw. Asphyxie nachgewiesen werden (Nowicki et al., 1985; Gaser, 1998; Mace et al., 1998). So führte z.B. eine 15minütige Hypoxie ( $\text{FiO}_2$  10,05) beim 2 Tage alten neugeborenen Ferkel im gesamten Gastrointestinaltrakt zu einer deutlichen Durchblutungsreduktion mit Reduktion des Sauerstoffangebotes um 78% gegenüber Ausgangsniveau (Nowicki et al., 1985). Bei Durchblutungseinschränkung ergeben sich aus Aufrechterhaltung des  $\text{pO}_2$ -Gradienten

zwischen Kapillare und Zelle, Erhöhung der Diffusionsfläche durch Öffnung präkapillärer Sphinkter oder bestehender oxidativer Reserven (unter Ruhebedingungen höherer zellulärer  $pO_2$  als für den Ruhemetabolismus notwendig) Kompensationsmechanismen, die bei Sauerstoffmangel den oxidativen Stoffwechsel für eine gewisse Zeit aufrechterhalten können (Nowicki & Nankervis, 1994). Tierexperimentell konnte bei neugeborenen Ferkeln (3 Tage alt) bei fast doppelt so hoher intestinaler Ruhedurchblutung und ca. 50% niedrigerem Gefäßwiderstand ein ca. 3fach höheres Sauerstoffangebot nachgewiesen werden als bei 35 Tage alten Tieren. Die absolute Sauerstoffaufnahme war ca. 1,5fach höher als bei den älteren Tieren. Es fand sich ferner bei den jüngeren Tieren ein ca. 5fach höheres Sauerstoffangebot bezogen auf die Sauerstoffaufnahme.

Trotz zahlreicher tierexperimenteller Studien zur Regulation der Hämodynamik im Splanchnikusgebiet und Einfluß von Hypoxie und Ischämie im Neugeborenenalter, existieren wenige Untersuchungen über das Verhalten unmittelbar postnatal, d.h. am ersten Lebenstag. Frühere Untersuchungen zeigten, dass bei 1 Tag alten neugeborenen Ferkeln nach einer ca. 60minütigen moderaten hyperkapnischen Hypoxie (art.  $O_2$ -Sättigung 40-50%, art.  $pCO_2$  70-80 mmHg) im Dünndarm normalgewichtiger und aUWR-Ferkel es zu einer Durchblutungsreduktion auf ca. 45% des Ausgangsniveaus kommt (Gaser, 1998).

## 1.9 Zielstellung der Arbeit

In der Literatur sind verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen beschrieben, die den Einfluß verschiedener Formen von systemischem Sauerstoffmangel auf die Durchblutungsregulation im Splanchnikusgebiet in der Postnatalperiode untersucht haben (Edelstone et al., 1980; Crissinger & Granger, 1989b; Nowicki, 1985, 1988, 1990a, 1990b, 1991; Sibbons et al., 1992a, 1992b). Hauptsächlich wurden entsprechende tierexperimentelle Untersuchungen an neugeborenen Ferkeln durchgeführt, da sich das Tiermodell „Schwein“ aufgrund einer ähnlichen Anatomie, Gemeinsamkeiten in der Entwicklungsphysiologie und durch methodische Vorteile (z.B. Versuchstiergröße) in der wissenschaftlichen Forschung etablieren konnte (Widdowson, 1971; Hill, 1985; Bauer et al., 1998b). In vielen Studien wurden normalgewichtige neugeborene Ferkel mit einem Alter von 3 Tagen bis 35 Tagen verwendet. Ein Teil der Erkenntnisse wurde dabei auch aus in vitro Untersuchungen gewonnen (Nowicki et al., 1988; Nowicki et al., 1991). Um jedoch die Auswirkungen klinikrelevanter Geburtskomplikationen und deren unmittelbaren Folgen untersuchen zu können, erscheint eine Untersuchung von bereits

etablierten Regulationsmechanismen der Hämodynamik unmittelbar postnatal, also schon am ersten Lebenstag, sinnvoll und notwendig. Darüber hinaus, leitet sich die klinische Bedeutung der aIUWR aus der erhöhten Morbidität und Mortalität ab (Ashworth, 1998; Meyberg et al., 2000). Diese Gruppe ist somit für den praktisch tätigen Neonatologen und Pädiater von besonderer Bedeutung. Wir halten daher die Verwendung eines entsprechenden Tiermodells für relevant, um Kenntnisse über die Reaktionsweise wachstumsretardierter Neugeborener bei einer Kreislaufbelastung zu erhalten.

Nach unserer Kenntnis existierten bisher kaum Tiermodelle, die den Einfluss einer aIUWR auf das Kompensationsvermögen im Splanchnikusgebiet bei verschiedenen Schweregraden einer systemischen Hypoxie bei 1 Tag alten Ferkeln untersucht haben (Gaser, 1998). In unseren Untersuchungen wurden dabei intrauterin asymmetrisch wachstumsretardierte Ferkel mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile verwendet. Es sollte überprüft werden, ob relevante Unterschiede in der Reaktionsweise normalgewichtiger und wachstumsretardierter neugeborener Ferkel auf eine systemische Hypoxie mit Hyperkapnie existieren. Eine Lungenfunktionsstörung als Ausgangspunkt für eine Hypoxie sollte bei den beatmeten Versuchstieren durch Änderung der Atemgaszusammensetzung simuliert werden. Es sollte geklärt werden, ob die aIUWR bei Hypoxie dabei zu einem spezifischen Reaktionsmuster im Kompensationsvermögen führt.

Bei Ausprägung einer aIUWR im Rahmen der intrauterinen Mangelversorgung besteht auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer intrauterinen Hypoxiebelastung. So gingen wir auch der Frage nach, ob sich möglicherweise Adaptationsmechanismen entwickeln, die beim neugeborenen aIUWR-Ferkel ein gleiches oder sogar verbessertes Kompensationsvermögen bei kurzzeitiger Hypoxie zeigen. Weiterhin sollte untersucht werden, welchen Einfluß bei einer hypoxischen Kreislaufbelastung eine zusätzliche Hyperthermie bei normalgewichtigen und aIUWR-Ferkeln hat.

## 2 MATERIAL UND METHODE

### 2.1 Auswahl der Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden Ferkel mit übereinstimmendem genetischen Hintergrund (Kreuzung: Piétrain  $\times$  Deutsches Landschwein) verwendet, deren Alter zwischen 12 und 24 Stunden lag. Es wurden insgesamt 23 normalgewichtige Ferkel (Körpergewicht (KG)  $1477 \pm 132\text{g}$ ) und 22 aIUWR-Ferkel ( $803 \pm 48\text{g}$ ) für die Untersuchungen verwendet. Die Gewichtsklassenzuordnung erfolgte gemäß der Angaben zur Klassifizierung von Normalgewichtigkeit bzw. asymmetrischer intrauteriner Wachstumsretardierung von neugeborenen Ferkeln (Bauer et al., 1998b). Die Geburt der Tiere wurde von einem Veterinärmediziner überwacht und der Zustand der Tiere nach einem modifizierten Vitalitätsscore für Ferkel (Atmung, Herzfrequenz, Hautfarbe, Saugen, Laufen) eingeschätzt (De Roth & Downie, 1976). Es wurden nur Tiere mit einem Vitalitätsscore  $> 7$  verwendet. Der Transport (Transportdauer 30-60 min) der Versuchstiere von der Zuchtanlage zum Labor erfolgte in einem Transportinkubator bei Neutraltemperatur für neugeborenen Ferkel ( $32\text{-}33^\circ\text{C}$ ; Mount, 1959). Vor Versuchsbeginn wurde dem entsprechenden Geschwistertier des jeweiligen Versuchstieres Blut abgenommen, das als Blutersatz des Versuchstieres während der Versuchsdurchführung diente. Dies erfolgte in tiefer Narkose über einen in der rechten A. carotis communis plazierten Katheter. Anschließend wurde das Geschwistertier durch gesättigte KCl-Lösung getötet.

### 2.2 Allgemeine Versuchsvorbereitungen und chirurgische Instrumentierung

Die Versuchsvorbereitung begann mit der Einleitung der Narkose. Die Konzentration des Narkosegases (Isofluran - Forene<sup>®</sup>, Abott, Wiesbaden) lag für den Zeitraum der Narkoseeinleitung (ca. 5 min) bei 2,5 %. Danach wurde die Konzentration des Narkosegases für den Zeitraum der operativen Maßnahmen auf  $\sim 1,0\%$  abgesenkt. Während des Versuches wurde eine Isoflurankonzentration von 0,25% beibehalten. Das Lachgas-Sauerstoffgemisch (65%  $\text{N}_2\text{O}$ , 35%  $\text{O}_2$ ) blieb während der chirurgischen Instrumentierung unverändert. Die Körpertemperatur wurde durch eine rektale Temperatursonde kontinuierlich gemessen und mittels eines angeschlossenen Thermostaten und einer Wärmelampe konstant gehalten. Durch drei an den Extremitäten befestigte Nadelelektroden wurde eine kontinuierliche EKG-Ableitung erreicht. Über einen Zugang über die V. femoralis dextra (Katheter, PU, 3,5Ch) wurden während des Versuches Infusionen und Medikamente

verabreicht. Es erfolgte eine Tracheotomie und eine Endotrachealtubus (16Ch für NG-Tiere, 14 Ch für aIUWR-Tiere) wurde plazierte. Das Tier erhielt zur Relaxierung 0,2 ml/kg KG Pancuronium (Pancuronium, Organon®) und wurde maschinell beatmet (volumenkontrolliert mit PEEP = 2cm H<sub>2</sub>O; Servo Ventilator 900C, Siemens-Elema, Schweden). In die A. femoralis sinistra wurde eine Thermodilutionssonde (Thermodilution, Fischer, Göttingen) eingeführt, die ca. 1cm unterhalb des Zwerchfells platziert wurde. Hiermit erfolgte während des Versuches die Messung des Herzminutenvolumens (HMV). Über die A. femoralis dextra wurde ein Katheter (3,5Ch, PU) bis in Höhe der Iliacalgabel vorgeschoben und ermöglichte die Registrierung des arteriellen Blutdruckes, die Abnahme der Referenzblutproben während der Durchblutungsmessung mittels Farbmikrosphären, sowie die Abnahme von Blutproben zur Bestimmung von Blutgasen, Hämoglobin, Glukose, Laktat und Katecholaminen. Ein über die rechte Arteria carotis communis in den linken Ventrikel eingelegter Teflonkatheter (3,5Ch, PU) ermöglichte die Messung des linksventrikulären Druckes und die Applikation von Farbmikrosphären. Die Ersatzblutgabe, die Volumensubstitution (physiologische Kochsalzlösung: 5 ml/kg/h) und die Messung des zentralen Venendruckes erfolgte über einen via V. jugularis in der V. cava superior platzierten Katheter (1,4mm, PU). Ein 16-Kanalschreiber (MT95K2, Astro-Med GmbH, Rodgau, Germany) wurde verwendet, um die kontinuierlich registrierten hämodynamischen Größen aufzuzeichnen.

### 2.3 Versuchsgruppen und Versuchsdurchführung

Nachdem die Vorbereitungen abgeschlossen waren, wurde nach einer ~60-minütigen Ruhezeit mit dem Versuch begonnen. Dazu erfolgte zunächst die Bestimmung der Untersuchungsparameter (s.u.) unter normothermen Ausgangsbedingungen. Nachfolgend wurden die Versuchstiere den folgenden Versuchsabläufen zugeordnet (Gruppenumfang und Körpergewicht siehe Tab. 2.1):

**Versuchsgruppen 1 & 2** (Scheinversuch – NW, Scheinversuch – aIUWR), bei denen während des Versuchsablaufes die Zusammensetzung des Atemgasgemisches konstant gehalten wurde (65% N<sub>2</sub>O, 35% O<sub>2</sub>). (Die Versuchsgruppen 1 & 2 dienten bei den beiden untersuchten Belastungsbedingungen (s.u.) jeweils als Vergleichsgruppen.)

**Versuchsgruppen 3 & 4** (Schwere hyperkapnische Hypoxie – NW, Schwere hyperkapnische Hypoxie – aIUWR), bei denen durch Reduktion des O<sub>2</sub>-Gehaltes im Atemgasgemisch (FiO<sub>2</sub> von 0,35 auf 0,07) durch Ersatz mit N<sub>2</sub> und Zusatz von CO<sub>2</sub> (~8 %) für 60min eine schwere hyperkapnische Hypoxie induziert wurde. Es wurde eine arterielle

O<sub>2</sub>-Sättigung von ~20% und ein arterieller pCO<sub>2</sub> von ~75-80 mmHg eingestellt. Nach 60 Minuten wurde jeweils wieder mit der ursprünglichen Atemgaszusammensetzung (65% N<sub>2</sub>O, 35% O<sub>2</sub>) für weitere 180min beatmet.

**Versuchsgruppen 5 & 6** (Moderate hyperkapnische Hypoxie mit Hyperthermie – NG, Moderate hyperkapnische Hypoxie mit Hyperthermie – aIUWR), bei denen zunächst durch externe Erwärmung die Körpertemperatur der Tiere auf ca. 41°C erhöht (Hyperthermie) und für die restliche Zeit der Versuchsdurchführung beibehalten wurde. Eine moderate hyperkapnische Hypoxie wurde durch Reduktion des O<sub>2</sub>-Gehaltes im Atemgasgemisch auf ~12% (durch Ersatz mit N<sub>2</sub>) und Zusatz von CO<sub>2</sub> (~8%) für 60min induziert. Damit wurde eine arterielle O<sub>2</sub>-Sättigung von ~40-50% und ein arterieller pCO<sub>2</sub> von ~70-80 mmHg eingestellt. Nach 60 Minuten wurde auch hier wieder mit der ursprünglichen Atemgaszusammensetzung (65% N<sub>2</sub>O, 35% O<sub>2</sub>) für weitere 180min beatmet.

Die Tiere der Versuchsgruppe 5 & 6 wurden zusätzlich mit einer normothermen, ansonsten aber dem gleichen Behandlungsprotokoll unterliegenden Versuchsgruppe verglichen. Die Daten dieser Vergleichsgruppe wurden aus Untersuchungen zum Einfluss einer moderaten hyperkapnischen Hypoxie bei neugeborenen NG- und aIUWR-Ferkeln gewonnen und zur weiteren Auswertung freundlicherweise vom Autor überlassen (Gaser, 1998).

Am Versuchsende wurden die Tiere in tiefer Narkose durch intrakardiale Injektion von gesättigter KCl-Lösung getötet und unmittelbar nachfolgend für die Bestimmung von Wassergehalt und regionaler Durchblutung des Intestinaltraktes aufgearbeitet.

Folgende Parameter wurden – gemäß Versuchsablaufplan (Abb. 1) - zu definierten Versuchszeitpunkten bestimmt:

- Blutgase (pCO<sub>2</sub>; pO<sub>2</sub>), pH-Wert, Hämoglobingehalt, Glukose, Laktat
- Herzfrequenz, Herzminutenvolumen, zentralvenöser Druck, linksventrikulärer Druck
- art. Katecholamingehalt (Adrenalin, Noradrenalin)
- regionale Durchblutung (durch Farbmikrosphären)

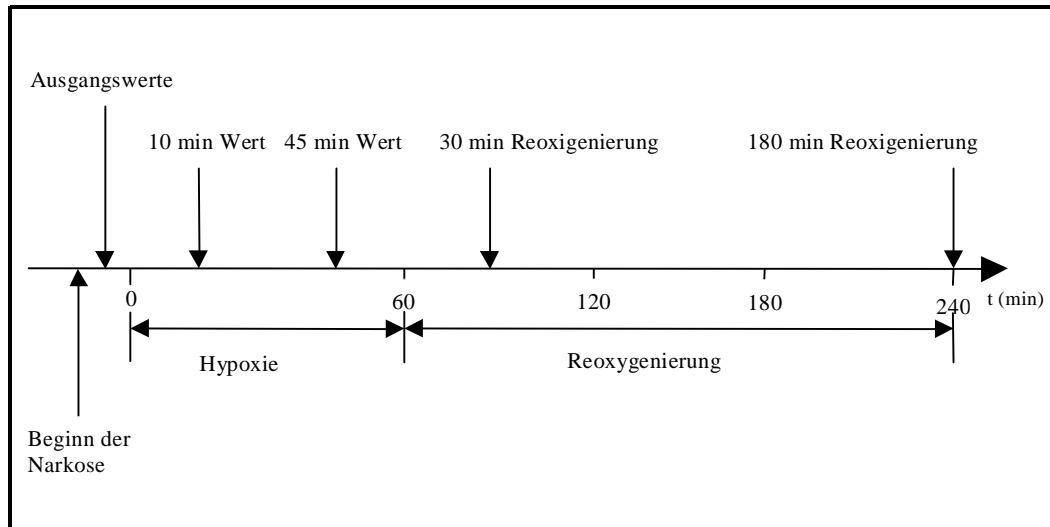


Abb. 1. Schematischer Versuchsablauf: Die Bestimmung bzw. Kalkulation von Glukose, Laktat, Katecholaminen, Blutgasen und regionaler Durchblutung erfolgte dabei zu folgenden Zeitpunkten: Ausgangswert, nach 10minütiger moderater bzw. schwerer Hypoxie („frühe Hypoxiephase“), nach 45minütiger moderater oder schwerer Hypoxie („späte Hypoxiephase“), nach 30minütiger Reoxygenierung („frühe Erholungsphase“), nach 180minütiger Reoxygenierung („späte Erholungsphase“)

Tab. 2.1 Versuchsgruppen

Versuchsgruppe	Anzahl	Körpergewicht $\pm$ SD [g]
Scheinversuch - NW	8	1496 $\pm$ 114
Scheinversuch - aIUWR	7	801 $\pm$ 42
Schwere hyperkapnische Hypoxie - NW	8	1414 $\pm$ 163
Schwere hyperkapnische Hypoxie -aIUWR	8	790 $\pm$ 56
Moderate hyperkapnische Hypoxie mit Hyperthermie – NW	7	1526 $\pm$ 94
Moderate hyperkapnische Hypoxie mit Hyperthermie – aIUWR	7	821 $\pm$ 44

## 2.4 Bestimmung der paraklinischen Parameter

Der  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$  und pH-Wert wurde mit dem ABL 50 Messsystem (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt. Mit dem Hämoximeter OSM2 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) wurde der Hämoglobingehalt und die  $\text{O}_2$ -Sättigung gemessen und mit dem Metabolit-Elektrolyt-Analyzer EML 105 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) wurde die Blutplasmakonzentration von Glukose und Laktat bestimmt. Zur Bestimmung der Plasmakatecholamine Adrenalin und Noradrenalin wurden 2 ml arterielles Blut in Natriumbisulfit enthaltende Gefäße gefüllt, die nach Zentrifugation (bei 4°C, 10 min, 3000

U/min) eingefroren und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert wurden. Mittels HPLC und elektrochemischer Detektion erfolgte innerhalb von 2 Wochen die Bestimmung der Plasmakonzentrationen.

## **2.5 Durchblutungsmessung mittels Farbmikrosphärentechnik**

### **2.5.1 Grundlagen der Farbmikrosphärentechnik**

Die regionale Durchblutungsmessung in den einzelnen Organen des Magen-Darmtraktes wurde mit Hilfe von farbmarkierten Mikrosphären (CMS, Dye-Trak<sup>®</sup>, Triton Technology, USA) durchgeführt. Grundprinzip der Messung ist die Kennzeichnung der Blutverteilung in dem zu untersuchenden Gefäßbett durch die farbmarkierte Partikel (CMS). Die zum Messzeitpunkt vorhandene Blutverteilung im entsprechenden Gefäßbett wird konserviert, indem die CMS proportional zur aktuellen Durchblutung in der Endstrombahn irreversibel festgehalten werden. Dazu werden die Partikel in den linken Ventrikel injiziert. Die Partikel verteilen sich wegen ähnlicher Dichte bei etwa doppelter Größe von Erythrozyten mit dem Blut ausreichend gut, sodass sie im nachgeordneten Gefäßsystem wie die Erythrozyten verteilt werden. Der Zeitverlauf des Austransports der Partikel aus dem Ventrikel entspricht einer Dilutionskurve, denn bei jeder Herzaktion wird mit der Ejektionsfraktion ein Teil der im enddiastolischen Volumen optimal gemischten Mikrosphären ausgeworfen. Die im endsystolischen Volumen verbliebenen Mikrosphären werden durch das diastolisch nachströmende Blut verdünnt. Das weitgehend vollständige Auswaschen der Mikrosphären dauert  $\sim 90$  Sekunden, wobei die weitaus größte Menge der Mikrosphären innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Injektion im Gefäßbett verteilt werden.

In unseren Untersuchungen wurden CMS zu den beschriebenen Versuchszeitpunkten (siehe Abb. 1, 5 verschiedene Farben zur Markierung der CMS für 5 Meßzeitpunkte) appliziert. Zur Gewinnung der Referenzblutprobe, die zur Quantifizierung der Durchblutungsraten von Organen und Geweben erforderlich ist (Makowski et al., 1968), wurde eine arterielle Blutprobe von der Bauchorta entnommen. Die Entnahme wurde 15 sek vor Injektionsbeginn gestartet und erfolgte über 2 min mit einer Pumpengeschwindigkeit von  $1,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  (schrittmotorgesteuerte Pumpe SP210iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, Fl, U.S.A.). Die Anzahl der CMS wurde anhand der Farbstoffkonzentration nach Ablösung durch ein Lösungsmittel bestimmt. Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz besteht eine Linearität zwischen Konzentration und Absorption.



Durch Aufnahme eines Absorptionsspektrums mittels eines Spektrophotometers (Beckmann DU 7500) erfolgte die Konzentrationsbestimmung. Die verwendeten Farben haben Absorptionsmaxima bei verschiedenen Wellenlängen. Somit kann aus dem Summationsspektrum einer Farblösung der Beitrag der einzelnen Farbe ermittelt werden. Die Bestimmung der Durchblutungsrate erfolgte durch Vergleich der Farbstoffkonzentrationen von Referenzblutprobe und Organ- bzw. Gewebprobe. Die spezifische Absorption der einzelnen Farben (gemäß Herstellerangaben) diente als Proportionalitätsfaktor zur Bestimmung der Mikrosphärenzahl. Die mittels CMS bestimmte Durchblutung wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Durchblutung}_{\text{Gewebe}} = \text{CMS-Anzahl}_{\text{Gewebe}} * (\text{Durchblutung}_{\text{Referenzprobe}} / \text{CMS-Anzahl}_{\text{Referenzprobe}})$$

### 2.5.2 Durchführung der CMS-Messung

Eine heparinisierte 5 ml-Spritze (BRAUN) wurde mit 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung, eine zweite 5 ml-Spritze wurde mit 3,5 ml Austauschblut gefüllt. Das Austauschblut wurde am Versuchstag von einem Geschwistertier gewonnen und mit einem Na-EDTA-Stabilisator ungerinnbar gemacht. Die beiden vorbereiteten Spritzen wurden in eine programmierbare kombinierte Aspirations-Injektions-Pumpe (sp100i Syringe pump, World Precision Instruments, Sarasota, Florida, USA) eingelegt. Die heparinisierte Spritze zur Sammlung der Referenzblutprobe wurde dabei an den Arteria femoralis-Katheter angeschlossen. Die Spritze, die das Austauschblut enthielt, wurde mit dem Vena jugularis-Katheter verbunden. Die programmierbare Pumpe ermöglichte es, exakte Entnahmezeit und Entnahmevolumina zu gewährleisten und den mit der Referenzblutabnahme einhergehenden Volumenverlust zeitgleich venös zu ersetzen. Die zu injizierenden CMS wurden in einem Wasserbad (37°C) erwärmt und nach manuellem Aufschütteln in einem Ultraschallbad (Transonic 460/H, Singen, Germany) behandelt (2 min Dauer), um eine eventuell bestehende Aggregation der CMS aufzulösen. Unmittelbar vor der geplanten Applikation wurde die jeweilige CMS in eine hierfür konstruierte Spritze aufgezogen (Walter et al., 1997). Nach CMS-Applikation wurde der Spritzenkonus und Katheter mit 1ml physiologischer Kochsalzlösung gespült.

### 2.5.3 Präparation des Versuchstieres

Die Versuchstiere wurden in tiefer Narkose (Isoflurankonzentration 1,5%-2,0%) durch intrakardiale Gabe gesättigter KCL-Lösung getötet. Nach Kontrolle der korrekten Lage

der Katheter erfolgte die Organentnahme. Milz und Pankreas wurden als jeweils komplettes Organ aufgearbeitet. Die Präparation der Leber erfolgte entsprechend makroskopischer Strukturen (Leberlappen, Nickel et al., 1987). Magen und Darm wurden vom Mesenterium abgelöst und aufgeschnitten, um anhaftenden Magen- bzw. Darminhalt durch eine vorsichtige Wasserbadspülung zu entfernen, da dieser zu einer Verfälschung der Gewichtsbestimmung geführt hätte. Nun wurden Magen und Darm zur Trocknung auf einem einseitig beschichteten Fließpapier (neoLab<sup>®</sup>, Heidelberg) ausgebreitet. Es erfolgte eine Aufteilung des Darmes in 18 gleichlange Dünndarmabschnitte, wobei das sich ergebende 1. bzw. 18. Dünndarmsegment dem Duodenum bzw. Ileum (jeweils 5,5% der Gesamtlänge des Dünndarmes) entsprachen (Nickel et al., 1987). Der Dickdarm wurde in 4 gleichlange Abschnitte, der Magen in Fundus, Korpus und Pylorus aufgeteilt.

Alle Organproben wurden mit einer Feinwaage (owa Labor, Typ 34.001, Wägetechnik Rapido) gewogen und in Verdauungsröhrchen gegeben. Für die Bestimmung des Feucht- und Trockengewichtes wurden der 2., 9. und 16. Dünndarmabschnitt und der 3. Dickdarmabschnitt sowie ein Teil des Magenkorpus verwendet (siehe Abschnitt 2.7).

#### **2.5.4 Weiterverarbeitung der Organproben**

Die Referenzblutproben und Organproben wurden mit einer Verdauungslösung (4 molare KOH-Lösung cum 4% Tween 80; ~3 ml/g) versetzt. Für 4 Stunden wurden die Proben in einem Wasserbad (Haake, F4391, Berlin-Karlsruhe) bei 60°C verdaut und dann als verflüssigte Gewebssprobe über eine Polyester-Filtermembran (Porengröße 8 µm, Costar, Tübingen) filtriert. Anschließend wurde das Probenglas mit 70%igem Äthylalkohol mit 2% Tween 80 gespült. Die Filtermembran wurde nun in ein Zentrifugenröhrchen (Duran Zentrifugenröhrchen 100x16, Winkel 30°, Schott) gegeben und für ~4 Stunden getrocknet.

Da die Anzahl der CMS jeder Probe über die Farbmenge quantifiziert wurde, erfolgte das Ablösen der Farbe von den CMS durch Zugabe von 150 µl Dimethylformamid (DMFA, Fluka, Neu-Ulm). Nach Aufschüttelung (~10 sek) der Proben (VL 2, Kanke & Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen i.B.) und Zentrifugation bei 2500 U/min (~5 min) wurde die Filtermembran entfernt. Alle Proben wurden nochmals zentrifugiert (2500 U/min; 15 min) und anschließend in ein Probengläschen (Chromacol, 0,7ml Spitzenprobengläser, Abimed) abpipettiert.

Die Absorption der so gewonnenen Farblösung wurde mit einem Diodenarray Spektro-

photometer (Beckmann DU 7500) bestimmt. Die Aufnahme der Probe erfolgte luftfrei über einen Batch Sampler (Abimed) und Dilutor (dilutor 0,5; Abimed). Zwischen den einzelnen Probenmessung erfolgte eine Spülung (1 ml 70%igem Äthylalkohol) und nachfolgende Trocknung der Küvette mit Luft (0,1 bar; 90 sek).

Die ermittelten Absorptionsspektren wurden als Kurve auf einem Computerbildschirm graphisch dargestellt und auf Plausibilität geprüft. Bei Absorptionswerten  $> 1,3$  AU wurden die diesen Spektren zugehörigen Proben verdünnt und nochmals gemessen. Die Spektren wurden als Datenfile gespeichert. Die Berechnung von Farbgehalt, Mikrosphärenzahl und resultierender Durchblutungsrate erfolgte unter Nutzung der Software MISS<sup>®</sup> (Triton Technology, San Diego, USA).

## **2.6 Berechnung des Blutflusses in der Vena portae**

Der portalvenöse Blutfluß wurde durch Summation der Durchblutungswerte der einzelnen Organen des Splanchnikusgebietes (Milz, Pankreas, Magen, Dünn- und Dickdarm, Mesenterium) bestimmt. Der sich ergebende Gesamtwert stellte das venöse Blutangebot an die Leber dar, und wurde auf das Lebergewicht des Versuchstieres bezogen, d.h. auf 1 g Lebergewebe normiert.

## **2.7 Kalkulation der Darmdurchblutung**

Entsprechend der unter 2.5.3 dargestellten Verfahrensweise für die Verdauung der Organproben des Gastrointestinaltraktes wurde angestrebt, die Organproben in übereinstimmender Art und Weise und mit annähernd gleichem zeitlichen Ablauf zu waschen und vorzutrocknen. Um Fehler durch eventuell unterschiedliche Vortrocknung der Organproben zu minimieren, wurde das Trockengewicht ausgewählter Proben bestimmt und damit eine Normierung durchgeführt. Entsprechend dem unter 2.5.3 dargestellten Schema wurden die ausgewählten Trockenproben bei 110°C 48 Stunden getrocknet. Der Wassergehalt der Magen-, Dünn- und Dickdarmproben wurde ermittelt, indem vom vor Trocknungsbeginn bestimmten Feuchtgewicht das nach Beendigung des Trocknungsvorganges bestimmte Gewicht subtrahiert wurde. Das Gewicht der Trocken- und Feuchtgewichtsproben von Magen, Dünn- und Dickdarm wurde jeweils zueinander in Relation gesetzt und so ein Korrekturfaktor F (Trocken-Feuchtgewichtsquotient) bestimmt. Aus den einzelnen Trocken-Feuchtgewichtsquotienten jedes Tieres einer Versuchsgruppe wurde ein mittlerer Korrekturfaktor F für die jeweilige Versuchsgruppe er-

mittelt. Da im Gegensatz zu Magen und Dickdarm beim Dünndarm 3 Proben existierten, wurde der Korrekturfaktor F des Dünndarmes eines Einzeltieres aus dem Mittelwert der 3 Trocken- Feuchtgewichtsquotienten der Dünndarmproben bestimmt.

Da für die Scheinversuchsgruppe die geringste Ausbildung eines Darmwandödems zu erwarten war, wurde der Korrekturfaktor F der Scheinversuchsgruppe ( $F_{\text{(Mittelwert-S)}}$ ) mit dem Trocken-Feuchtgewichtsquotienten des Einzeltieres ( $F_{\text{(Organprobe)}}$ ) in Relation gesetzt und so ein normierter Blutfluß für die jeweilige Organprobe berechnet.

- $BF_{\text{(normiert)}} = BF_{\text{(Tier)}} \times ( F_{\text{(Mittelwert-S)}} / F_{\text{(Organprobe)}} )$
- $BF_{\text{(normiert)}} = \text{normierter Blutfluß der Organprobe}$
- $BF_{\text{(Tier)}} = \text{Blutfluß der Organprobe des Einzeltieres}$

## 2.8 Kalkulation von Sauerstoffangebot, Sauerstoffgehalt und vaskulärem Widerstand

Die Berechnung des arteriellen Sauerstoffgehaltes erfolgte mit Hilfe des während des Versuches bestimmten Hämoglobingehaltes und der ermittelten Sauerstoffsättigung nach folgender Formel:

Art. O<sub>2</sub>-Gehalt [ $\mu\text{mol} \cdot \text{ml}^{-1}$ ] = 1,39 x Hb[mmol  $\cdot \text{l}^{-1}$ ] x 16,11 x art.O<sub>2</sub>-Sättigung x 0,01/ 22,4, wobei 1,39 der Hüfnerschen Zahl und 16,11 dem Umrechnungsfaktor für Hämoglobin entspricht.

Die Berechnung des arteriellen Sauerstoffangebotes ergab sich aus dem arteriellen Sauerstoffgehalt und dem regionalen Blutfluß nach der Formel: art. O<sub>2</sub>-Angebot [ $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ] = art. O<sub>2</sub>-Gehalt [ $\mu\text{mol} \cdot \text{ml}^{-1}$ ] x RBF[ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ], wobei der RBF den regionalen Blutfluß (in ml) pro g Gewebe darstellt.

Der vaskuläre Widerstand [ $\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ] errechnete sich als Quotient aus dem mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg] und dem regionalen Blutfluß [ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ].

## 2.9 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung erfolgte durch Gruppenvergleiche zwischen den Behandlungsgruppen. Die Daten der einzelnen Parameter wurden jeweils als arithmetisches

Mittel (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) dargestellt. Ein statistischer Unterschied wurde angenommen, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  nachweisbar war. Mit Hilfe des ungepaarten t-Testes erfolgte die Prüfung auf Mittelwertsunterschiede von Darmlänge und Organgewicht zwischen normalgewichtigen und wachstumsretardierten Tieren. Mittelwertsunterschiede der laborchemischen Parameter sowie von Durchblutung, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand zwischen den Versuchsgruppen wurden mittels einfaktorieller ANOVA-Analyse überprüft.

Zum Vergleich der Versuchsgruppe moderate hyperkapnische Hypoxie mit Hyperthermie bei NG- und aIUWR-Ferkeln mit den entsprechenden identischen Behandlungsgruppen bei Normothermie wurde auf Daten von Gaser (Gaser, 1998) zurückgegriffen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels ungepaartem t-Test. Die aus diesen Gruppen stammenden Katecholaminwerte wurden tabellarisch als Relativwerte (jeweils im Vergleich zum Ausgangszustand, dessen Absolutwert gleich 100% bzw. „1“ gesetzt wurde) aufgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte ebenfalls mittels ungepaartem t-Test. Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde das Statistikprogramm von SigmaStat<sup>®</sup> Version 2,03 genutzt.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Auswirkung einer aIUWR auf strukturelle und funktionelle Parameter

Es wurden Auswirkungen von aIUWR auf morphometrische sowie funktionelle Parameter bei NG- und aIUWR-Ferkeln untersucht. Dazu wurden die entsprechenden Daten der NG- bzw. aIUWR-Ferkeln aller Versuchsgruppen zusammengefasst, da bei vorausgegangener Prüfung keine Unterschiede in den einzelnen Versuchsgruppen einer Gewichtsklasse zum Ausgangszeitpunkt nachweisbar waren. Betrachtet wurden dabei die Daten, die als Ausgangswerte erhoben wurden.

##### 3.1.1 Biometrische Untersuchung

###### 3.1.1.1 Absolute und relative Organgewichte

Im Rahmen der biometrischen Untersuchung wurden Körpergewicht und Organgewicht der Versuchstiere bestimmt. Das Körpergewicht der NG-Ferkel lag bei  $1477\text{g} \pm 132\text{g}$ . Das Körpergewicht der aIUWR-Ferkel war mit  $803\text{g} \pm 48\text{g}$  signifikant niedriger. Auch alle bestimmten Organgewichte der aIUWR-Tiere waren signifikant niedriger als die der NG-Tiere. Am deutlichsten war dieser Befund bei Leber, Milz, Pankreas, Dün- und Dickdarm ausgebildet (Tab. 3.1).

Tabelle 3.1 Absolute Organgewichte [ in g ]

Organ	NG	aIUWR	Gewichtsdifferenz (aIUWR - NG) in %
Gehirn	$32,9 \pm 2,2$	$30,1 \pm 2,7$	- 8,6*
Pankreas	$1,8 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,2$	- 42,4*
Milz	$1,6 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,2$	- 44,5*
Magen	$6,6 \pm 0,9$	$4,0 \pm 0,5$	- 39,8*
Dünndarm	$37,6 \pm 10,9$	$18,3 \pm 4,3$	- 51,3*
Kolon	$9,1 \pm 1,7$	$4,8 \pm 1,1$	- 46,8*
Mesenterium	$7,1 \pm 2,5$	$3,8 \pm 1,5$	- 46,1*
Leber	$34,4 \pm 6,4$	$17,3 \pm 3,0$	- 49,7*
Lunge	$20,4 \pm 3,7$	$12,4 \pm 2,0$	- 39,0*
Niere	$10,3 \pm 1,6$	$5,9 \pm 0,9$	- 42,4*
Nebenniere	$0,3 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,0$	- 30,9*
Herz	$8,0 \pm 0,9$	$4,9 \pm 0,7$	- 39,3*

(MW  $\pm$  SD; \*  $p < 0,05$ ; \* Vergleich zwischen NG- (n=23) und aIUWR-Tieren (n=22))

Die einzelnen Organgewichte wurden zusätzlich auf das Körpergewicht des Versuchstieres normiert. Die so ermittelten relativen Organgewichte [g Organ / 1000g Körpergewicht] sind in Tabelle 3.2 dargestellt.

Tab.3.2: Relative Organgewichte [ in g / kg Körpergewicht ]

Organ	NG	aIUWR	Gewichtsdifferenz (aIUWR – NG) in %
Gehirn	22,3 ± 2,0	37,4 ± 3,6	67,6*
Pankreas	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	5,7
Milz	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,6
Magen	4,5 ± 0,7	5,0 ± 0,6	10,1
Dünndarm	25,4 ± 6,4	22,7 ± 4,6	-10,6
Kolon	6,2 ± 1,3	6,0 ± 1,3	-3,1
Mesenterium	4,8 ± 1,6	4,5 ± 2,0	-6,0
Leber	23,3 ± 3,7	21,5 ± 3,1	-7,9
Lunge	13,8 ± 2,3	15,5 ± 2,4	12,1
Niere	7,0 ± 0,9	7,4 ± 1,2	6,0
Nebenniere	0,2 ± 0,04	0,3 ± 0,05	27,3*
Herz	5,5 ± 0,6	6,1 ± 0,9	11,3*

(MW ± SD; \* p<0,05; \* Vergleich zwischen NG- (n=23) und aIUWR-Tieren (n=22))

Das relative Gehirngewicht der aIUWR-Tiere war ca. 1,7-fach höher (p<0,05) als bei NG-Tieren. Weiterhin fand sich eine Erhöhung des Relativgewichtes der Nebennieren um 27% (p<0,05), des Herzens um 11% (p<0,05) sowie der Lungen um 12%. Das relative Dünndarm- bzw. Lebergewicht war dagegen nur geringgradig vermindert.

### 3.1.1.2 Gehirn-Leberquotient

Der berechnete Gehirn - Leberquotient zeigte bei den aIUWR-Tieren einen 1,8-fach höheren Wert gegenüber den NG-Tieren und kann als deutlich stärkeres Zurückbleiben des Wachstums parenchymatöser Organe, wie z.B. der Leber, gegenüber dem Gehirn interpretiert werden (Abb. 3.1).

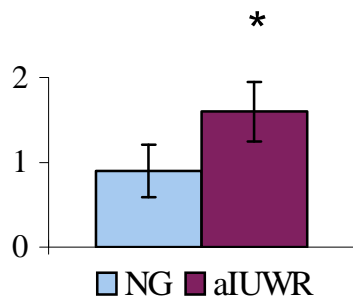


Abb.3.1: Gehirn-Leberquotient [Verhältnis von Gehirn- und Lebergewicht in g] der NG- (n=23) und aIUWR-Tiere (n=22); (MW! SD, \* $<0,05$ )

### 3.1.1.3 Absolute und relative Darmlänge

Die absolute Darmlänge von Dün- und Dickdarm war bei den aIUWR-Tieren signifikant geringer als bei den NG-Tieren. Um eine bessere Vergleichbarkeit beider Tiergruppen zu ermöglichen, wurde die absolute Darmlänge auf das Körpergewicht bezogen. Auch hier ergaben sich signifikante Längenunterschiede (Tab. 3.3,  $p < 0,05$ ). Es fand sich eine um 31% größere relative Dünndarmlänge bei den aIUWR-Tieren im Vergleich zu den NG-Tieren. Die relative Dickdarmlänge der aIUWR-Tiere im Vergleich zu den NG-Tieren war sogar um 41% erhöht (Tab. 3.3). Es konnte weder bei NG-Tieren noch bei aIUWR-Tieren eine Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Länge von Dün- bzw. Dickdarm nachgewiesen werden.

Tab. 3.3: Absolute und relative Längen von Dün- und Dickdarm

	NG	aIUWR
Absolute Dünndarmlänge in cm	421 $\pm$ 53	305 $\pm$ 37*
Relative Dünndarmlänge [cm/kg KG]	288 $\pm$ 36	378 $\pm$ 44*
Absolute Dickdarmlänge in cm	85 $\pm$ 7	67 $\pm$ 11*
Relative Dickdarmlänge [cm/kg KG]	59 $\pm$ 5	83 $\pm$ 15*

(MW  $\pm$  SD; \*  $p < 0,05$ ; \* Vergleich zwischen NG- (n=23) und aIUWR-Tieren (n=22))

Weiterhin fand sich ein unterschiedlicher Gewichts-Längenquotient des Darmes zwischen NG- und aIUWR-Tieren. Die aIUWR-Tiere zeigten ein um ca. 30% vermindertes Gewicht von Dünndarm und Dickdarm bezogen auf die jeweilige Darmlänge (Abb. 3.2).



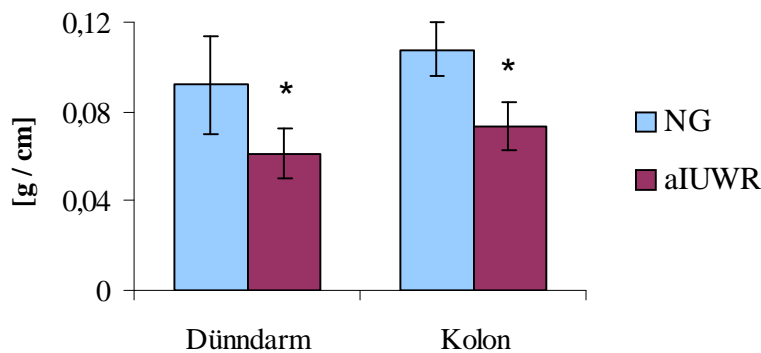


Abbildung 3.2: Verhältnis des Darmgewichtes (in g) zur Darmlänge (in cm) bei NG- (n=23) und aIUWR-Tieren (n=22); (MW  $\pm$  SD; \*  $p < 0,05$ )

### 3.1.2 Vergleich von laborchemischen Befunden und Parametern der Herz-Kreislaufregulation zwischen NG- und aIUWR-Tieren unter Ruhebedingungen

Relevante Parameter der Herz-Kreislaufregulation, des Säure-Basenhaushaltes sowie die Katecholaminspiegel wurden unter Ruhebedingungen bei aIUWR- und NG-Tieren erfasst und miteinander verglichen. Die arterielle Glukosekonzentration der aIUWR-Tiere war unter Ruhebedingungen signifikant niedriger als die der NG-Tiere (Tab. 3.4,  $p < 0,05$ ). Weiterhin waren bei den aIUWR-Tieren der arterielle Hämoglobinwert erniedrigt und der arterielle Sauerstoffpartialdruck erhöht ( $p < 0,05$ ). Unter Ruhebedingungen war der mittlere Adrenalin Spiegel im Blutplasma bei aIUWR-Tieren nur gering erhöht, der Noradrenalin- bzw. Dopaminspiegel war jedoch um ca. das 1,4- bzw. 3,2-fache höher als bei NG-Tieren, wobei sich jedoch aufgrund der starken interindividuellen Schwankungsbreite keine Signifikanz ergab.

Tab. 3.4: Laborchemische Befunde und Herz-Kreislaufparameter

	NG	aIUWR
art. pO <sub>2</sub> [mm Hg]	100,3 $\pm$ 20,4	130,1 $\pm$ 33,8*
art. pCO <sub>2</sub> [mm Hg]	39,0 $\pm$ 2,1	40,2 $\pm$ 3,0
art. Sättigung [%]	96,0 $\pm$ 2,9	96,8 $\pm$ 2,2
art.pH	7,48 $\pm$ 0,04	7,47 $\pm$ 0,04
art. BE [mmol * l <sup>-1</sup> ]	3,7 $\pm$ 3,4	3,5 $\pm$ 3,6
art. Hb-Gehalt [mmol * l <sup>-1</sup> ]	6,11 $\pm$ 0,88	5,20 $\pm$ 0,96*
art. Glukosegehalt [mmol * l <sup>-1</sup> ]	5,60 $\pm$ 1,18	3,48 $\pm$ 1,50*
art. Laktatgehalt [mmol * l <sup>-1</sup> ]	1,99 $\pm$ 0,41	2,02 $\pm$ 0,38
HF [min <sup>-1</sup> ]	187 $\pm$ 33	177 $\pm$ 25
MABP [mm Hg]	66 $\pm$ 6	61 $\pm$ 8

Herzindex [ml * min <sup>-1</sup> * kg KG]	243 ± 69	279 ± 110
art. Adrenalingehalt [pg * ml <sup>-1</sup> ]	317,6 ± 182,6	344,6 ± 231,7
art. Noradrenalingehalt [pg * ml <sup>-1</sup> ]	548,4 ± 388,9	761,0 ± 380,6
art. Dopamingehalt [pg * ml <sup>-1</sup> ]	167,1 ± 139,9	542,2 ± 770,0

(MW ± SD; \* p<0,05; \* Vergleich zwischen NG- (n=23) und aIUWR-Tieren (n=22))

### 3.1.3 Vergleich von Durchblutung, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand zwischen NG- und aIUWR-Tieren unter Ruhebedingungen

Der Vergleich von Ruhedurchblutung (Tab. 3.5), regionaler Sauerstoffversorgung (Tab. 3.6) und vaskulärem Widerstand (Tab. 3.7) von aIUWR- und NG-Tieren im Splanchnikusgebiet ergab bis auf Pankreas und Mesenterium keine signifikanten Unterschiede. Die Ruhedurchblutung von Pankreas bzw. Mesenterium war bei aIUWR-Tieren um ca. 25% bzw. 38% gegenüber den NG-Tieren vermindert (p<0,05).

Tab. 3.5: Ruhedurchblutung im Splanchnikusgebiet [ml \* min<sup>-1</sup> \* g<sup>-1</sup>]

	NG	aIUWR
Pankreas	1,37 ± 0,47	1,01 ± 0,50*
Milz	11,92 ± 4,77	12,17 ± 7,26
Magen	0,84 ± 0,28	0,81 ± 0,32
Duodenum	2,03 ± 0,57	1,96 ± 0,72
Jejunum	1,73 ± 0,52	1,83 ± 0,64
Ileum	1,35 ± 0,77	1,42 ± 0,87
Kolon	0,87 ± 0,38	0,85 ± 0,38
Mesenterium	0,29 ± 0,18	0,18 ± 0,08*
Portalvene	2,81 ± 0,64	2,90 ± 1,14
Art. Hepatica	0,42 ± 0,26	0,40 ± 0,32

(MW ± SD; \* p<0,05; \* Vergleich zwischen NG- (n=23) und aIUWR-Tieren (n=22))

Die regionale Sauerstoffversorgung war in allen untersuchten Regionen bei NG-Tieren gegenüber den aIUWR-Tieren leicht erhöht. Bei Pankreas und Mesenterium waren die Unterschiede mit 37% bzw. 51% deutlich ausgeprägt (p<0,05).

Tab. 3.6: Sauerstoffangebot in Ruhe im Splanchnikusgebiet [ $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ]

	NG	aIUWR
Pankreas	$7,9 \pm 2,8$	$5,0 \pm 2,4^*$
Milz	$69,8 \pm 26,8$	$58,4 \pm 29,9$
Magen	$4,6 \pm 1,1$	$3,9 \pm 1,3^*$
Duodenum	$11,9 \pm 3,6$	$9,9 \pm 3,2$
Jejunum	$10,0 \pm 2,9$	$8,9 \pm 2,6$
Ileum	$7,9 \pm 4,6$	$6,3 \pm 2,9$
Kolon	$5,0 \pm 2,0$	$4,1 \pm 1,5$
Mesenterium	$1,9 \pm 1,3$	$0,9 \pm 0,4^*$
Art. Hepatica	$2,5 \pm 1,6$	$1,9 \pm 1,4$

(MW  $\pm$  SD; \*  $p < 0,05$ ; \* Vergleich zwischen NG- (n=23) und aIUWR-Tieren (n=22))

Demgegenüber war der vaskuläre Widerstand nur im Pankreas bei aIUWR-Tieren deutlich erhöht.

Tab. 3.7: Gefäßwiderstand in Ruhe im Splanchnikusgebiet [ $\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ]

	NG	aIUWR
Pankreas	$54,1 \pm 21,4$	$74,4 \pm 34,1^*$
Milz	$6,0 \pm 2,4$	$6,4 \pm 3,6$
Magen	$86,0 \pm 29,5$	$85,5 \pm 30,7$
Duodenum	$34,7 \pm 9,6$	$31,9 \pm 11,3$
Jejunum	$40,8 \pm 10,9$	$38,0 \pm 16,1$
Ileum	$56,7 \pm 21,8$	$56,0 \pm 31,5$
Kolon	$90,6 \pm 42,2$	$76,2 \pm 31,5$
Mesenterium	$321,3 \pm 221,5$	$373,6 \pm 140,5$
Art. hepatica	$207,0 \pm 123,9$	$239,9 \pm 136,3$

(MW  $\pm$  SD; \*  $p < 0,05$ ; \* Vergleich zwischen NG- (n=23) und aIUWR-Tieren (n=22))

### 3.1.4 Vergleich von Durchblutung, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand in einzelnen Darmabschnitten unter Ruhebedingungen

Die untersuchten Darmabschnitte wiesen unter Ausgangsbedingungen deutliche hämodynamische Unterschiede auf (Abb. 3.3). So waren im Kolon von NG- und aIUWR-Tieren Durchblutung und Sauerstoffangebot gegenüber den proximaler gelegenen Regi-

onen (Duodenum, Jejunum, Ileum) vermindert, der Gefäßwiderstand erhöht ( $p < 0,05$ ). Im Vergleich mit dem Duodenum waren Durchblutung und Sauerstoffangebot von Ileum bzw. Kolon in beiden Versuchsgruppen ca. ein Drittel (Ileum) niedriger bzw. um mehr als die Hälfte (Kolon) erniedrigt. Der Gefäßwiderstand stieg unter Ruhebedingungen von den proximaler gelegenen Darmregionen nach distal an. Das Kolon zeigte in beiden Gruppen gegenüber den übrigen Darmregionen einen signifikant höheren Gefäßwiderstand ( $p < 0,05$ ). Im Vergleich zum Duodenum war dieser mehr als doppelt so hoch. Der Gefäßwiderstand des Ileums war gegenüber dem des Duodenums auf ca. das 1,7-fache erhöht ( $p < 0,05$ ). Demgegenüber waren nur unerhebliche Differenzen beim Vergleich von neugeborenen aIUWR- und NG-Ferkeln nachweisbar.

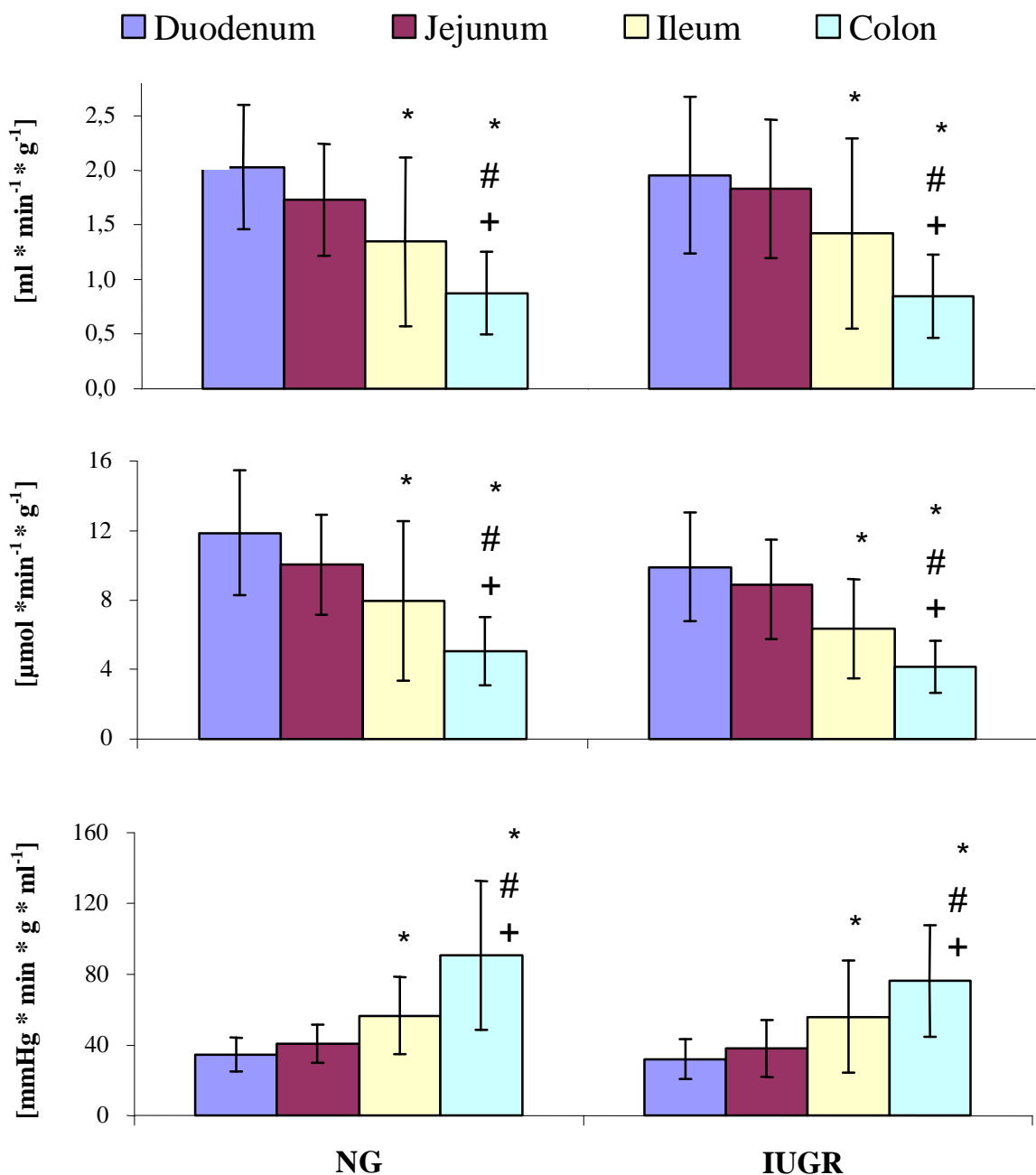


Abbildung 3.3 Regionale Durchblutung (oben), Sauerstoffangebot (Mitte) und Gefäßwiderstand (unten) in Duodenum, Jejunum, Ileum und Kolon unter Ausgangsbedingungen. (\* signifikanter Unterschied zum Duodenum, # signifikanter Unterschied zum Jejunum, + signifikanter Unterschied zum Ileum,  $p < 0,05$ )

## 3.2 Die Scheinversuchsgruppe

### 3.2.1 Laborchemische Befunde

Die gemessenen Werte für  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ , Sauerstoffsättigung, pH-Wert, Basenexzeß, Hämoglobin, arterielle Plasmaglukose und arterielles Plasmalaktat sowie die Katecholaminwerte der Scheinversuchstiere (SV-Gruppe: NG\_SV bzw. aIUWR\_SV) werden zusammen mit den entsprechenden Werten der Versuchsgruppe der schweren hyperkapnischen Hypoxie (sHH-Gruppe: NG\_sHH bzw. aIUWR-sHH) in Tabelle 3.8 aufgeführt.

Mit Ausnahme des  $p\text{O}_2$  während der ersten 3 Meßzeitpunkte fand sich zwischen den NG\_SV- und aIUWR\_SV-Tieren kein Unterschied in den Parametern des Säure-Basenhaushaltes ( $p < 0,05$ ). Die Glukosekonzentration der aIUWR-Tiere war zu allen Versuchszeitpunkten niedriger als bei den NG-Tieren ( $p < 0,05$ ). Der Laktatspiegel stieg während des Versuchsablaufes in beiden Versuchsgruppen bis auf ca. das 1,6-fache an. Der Hämoglobinwert der aIUWR-Tiere war zu allen Versuchszeitpunkten im Vergleich zu den NG-Tieren erniedrigt. Die Katecholaminspiegel der aIUWR-Tiere lagen zu allen Versuchszeitpunkten höher als die der NG-Tiere. Aufgrund der starken interindividuellen Schwankungsbreite ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Tendenziell war ein Ansteigen der Katecholaminspiegel während des Scheinversuches bis zum Versuchsende zu beobachten.

### 3.2.2 Vergleich der Durchblutung in der Scheinversuchsgruppe

Die erhobenen Daten für Durchblutung als auch für Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand in der SV-Gruppe werden zusammen mit den entsprechenden Werten der sHH-Versuchsgruppe in Tabelle 3.9 bzw. dem Diagramm 3.4 aufgeführt.

Mit Ausnahme des Ileums zeigten die NG-Tiere gegenüber den aIUWR-Tieren eine höhere Durchblutung der einzelnen Organregionen zum Versuchsbeginn. Während des Versuchsablaufes war in beiden Versuchsgruppen eine tendenzielle Minderdurchblutung in den einzelnen Organen nachweisbar. Mit Ausnahme des Kolons, dessen Durch-

blutung während des Versuches nahezu konstant blieb, war im Gastrointestinaltrakt der NG- und aIUWR-Tiere zum Versuchsende eine Durchblutungsreduktion zwischen 55% und 87% bezogen auf Ausgangsniveau nachweisbar. Der Abfall der Durchblutung war bei den aIUWR-Tieren insgesamt stärker ausgeprägt als bei den NG-Tieren ( $p < 0,05$  für Pankreas, Magen, Duodenum, Jejunum und V.portae zum Zeitpunkt 50min Scheinhypoxie). Die Leberdurchblutung war im Vergleich zu den NG-Tieren bei den aIUWR-Tieren zu Versuchsbeginn 25% niedriger und zum Versuchsende um mehr als das 2-fache angestiegen ( $p < 0,05$ ).

Die NG-Tiere zeigten während des gesamten Versuchzeitraumes ein höheres Sauerstoffangebot an die Milz (ca. 1,5 – 2-fach) und das Pankreas (1,2 – 2,3-fach;  $p < 0,05$  zum Zeitpunkt 50min Scheinhypoxie) im Vergleich mit den aIUWR-Tieren. Das Sauerstoffangebot an die Leber war bei den aIUWR-Tieren gegenüber den NG-Tieren zu allen Versuchzeitpunkten erhöht (1,1 – 1,8-fach) und stieg in beiden Versuchsgruppen zum Versuchsende auf ca. das 2-fache gegenüber Ausgangsniveau an. Das Sauerstoffangebot der NG-Tiere war in allen Darmregionen (Ausnahme Ileum zu den ersten 2 Meßzeitpunkten) während des Versuchsablaufes höher als bei den aIUWR-Tieren (ca. 1,3 – 1,9-fach; Duodenum mit  $p < 0,05$  zum Zeitpunkt 30min Scheinreoxxygenierung). Magen, Duodenum, Jejunum und Ileum beider Gruppen zeigten einen Abfall des Sauerstoffangebotes zum Versuchsende auf ca. 52-75% des Ausgangsniveau.

Bei gleichem Ausgangsniveau stieg der Gefäßwiderstand der Milz bei NG- und aIUWR-Tieren zum Versuchsende auf das 1,4-fache bzw. 2,9-fache an. Der Gefäßwiderstand im Bereich der Leber fiel zum Versuchsende bei den aIUWR-Tieren auf ca. 20% des Ausgangswertes ab und bei den NG-Tieren auf ca. 75% ( $p < 0,05$ ). Magen und Dünndarm zeigten im Vergleich zum Ausgangsniveau in beiden Versuchsgruppen einen Anstieg des Gefäßwiderstandes zum Versuchsende auf ca. das 1,2 – 1,9-fache. Das Kolon zeigte in beiden Versuchsgruppen keine wesentlichen Änderungen des Gefäßwiderstandes während des Versuchsablaufes.

### **3.3 Einfluss schwerer hyperkapnischer Hypoxie auf NG- und aIUWR-Ferkel**

#### **3.3.1 Laborchemische Befunde**

Tab. 3.8: Laborchemische Befunde der Scheinversuchstiere und Gruppe der schweren hyperkapnischen Hypoxie

	NG_SV	aIUWR_SV	NG_sHH	aIUWR_sHH
<b>pO<sub>2</sub> [mm Hg]</b>				
Ausgangswert	87,4 ± 11,9	121,4 ± 34,8+	108,9 ± 28,1	141,6 ± 38,3
10 min – H	90,9 ± 15,4	121,9 ± 38,1+	19,1 ± 1,9*	21,3 ± 3,7*
50 min – H	92,0 ± 9,9	108,8 ± 15,8+	23,7 ± 3,3*	21,0 ± 4,6*
30 min – R	91,9 ± 11,3	122,6 ± 36,1	121,6 ± 34,2	153,0 ± 38,1
180 min – R	88,5 ± 19,4	97,5 ± 18,5	105,3 ± 37,7	132,3 ± 34,7
<b>pCO<sub>2</sub> [mm Hg]</b>				
Ausgangswert	40,0 ± 2,3	39,6 ± 1,0	38,4 ± 1,4	41,0 ± 4,9
10 min – H	41,4 ± 1,2	38,9 ± 1,8	76,6 ± 3,3*	74,0 ± 5,4*
50 min – H	41,0 ± 1,9	39,9 ± 2,2	77,8 ± 3,4*	77,0 ± 5,2*
30 min – R	39,8 ± 1,5	39,6 ± 3,2	39,2 ± 2,7	39,8 ± 5,1
180 min – R	40,5 ± 1,1	37,9 ± 3,5	40,8 ± 2,3	42,9 ± 4,7
<b>Sauerstoffsättigung [%]</b>				
Ausgangswert	96,5 ± 3,7	98,0 ± 1,4	94,0 ± 1,7	94,9 ± 2,2
10 min - H	96,9 ± 2,3	97,7 ± 1,4	14,6 ± 1,3*	19,1 ± 4,2*
50 min - H	96,6 ± 2,1	97,2 ± 1,9	13,2 ± 2,5*	13,2 ± 2,7*
30 min - R	96,8 ± 1,9	97,3 ± 2,0	92,2 ± 2,6*	94,0 ± 1,8*
180 min - R	96,3 ± 1,8	96,9 ± 1,2	92,7 ± 2,0	94,5 ± 1,5
<b>pH</b>				
Ausgangswert	7,46 ± 0,02	7,47 ± 0,04	7,58 ± 0,04	7,49 ± 0,05
10 min - H	7,46 ± 0,02	7,48 ± 0,02	7,12 ± 0,04*	7,12 ± 0,08*
50 min - H	7,46 ± 0,02	7,45 ± 0,05	6,84 ± 0,06*	6,88 ± 0,14*
30 min - R	7,46 ± 0,02	7,44 ± 0,05	7,24 ± 0,06*	7,27 ± 0,09*
180 min - R	7,44 ± 0,02	7,45 ± 0,05	7,45 ± 0,05	7,41 ± 0,09
<b>Basenexzeß [mmol * l<sup>-1</sup>]</b>				
Ausgangswert	1,55 ± 0,48	1,48 ± 0,99	7,34 ± 3,36*	6,79 ± 4,00*
10 min - H	1,53 ± 0,72	1,72 ± 0,65	-7,00 ± 2,38*	-6,33 ± 4,83*
50 min - H	1,45 ± 0,67	1,09 ± 1,11	-23,51 ± 3,17*	-19,36 ± 5,79*
30 min - R	1,25 ± 0,53	0,79 ± 1,03	-10,18 ± 3,46*	-8,24 ± 4,94*
180 min - R	0,85 ± 0,59	0,92 ± 1,07	3,96 ± 4,06	2,48 ± 6,05

**Glukose im Plasma**

[mmol \* l<sup>-1</sup>]

Ausgangswert	5,8 ± 1,2	3,0 ± 0,9+	5,7 ± 0,8	4,0 ± 1,9
10 min - H	5,9 ± 1,2	3,1 ± 0,9+	7,7 ± 1,7	5,7 ± 1,7*
50 min - H	5,7 ± 1,3	3,3 ± 1,0	6,4 ± 4,1	4,0 ± 1,8
30 min - R	5,3 ± 0,9	3,1 ± 0,9	5,2 ± 3,0	2,8 ± 1,7
180 min - R	5,4 ± 1,5	3,1 ± 0,9	4,6 ± 2,3	2,8 ± 1,9

**Laktat im Plasma**

[mmol \* l<sup>-1</sup>]

Ausgangswert	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,4
10 min - H	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,3	8,5 ± 1,5*	7,6 ± 1,5*
50 min - H	2,1 ± 0,5	2,2 ± 0,3	18,7 ± 3,2*	18,6 ± 5,5*
30 min - R	2,1 ± 0,4	2,3 ± 0,4	18,1 ± 1,2*	16,0 ± 3,8*
180 min - R	3,0 ± 1,2	3,3 ± 1,2	5,7 ± 1,0*	5,5 ± 1,2*

**Hämoglobin**

[mmol \* l<sup>-1</sup>]

Ausgangswert	6,3 ± 0,9	5,7 ± 0,6	5,8 ± 1,1	4,6 ± 0,9#
10 min - H	6,2 ± 0,9	5,5 ± 0,6	6,5 ± 0,9	5,1 ± 1,0#
50 min - H	6,2 ± 1,0	5,4 ± 0,5	6,1 ± 0,8	4,5 ± 1,0#
30 min - R	6,3 ± 1,0	5,2 ± 0,5	6,0 ± 0,9	4,6 ± 0,7#
180 min - R	6,3 ± 0,8	4,8 ± 0,5+	6,0 ± 1,0	5,0 ± 0,6#

NG\_SV

aIUWR\_SV

NG\_sHH

aIUWR\_sHH

**Adrenalin [pg \* ml<sup>-1</sup>]**

Ausgangswert	248 ± 127	438 ± 256	372 ± 265	358 ± 249
10 min - H	238 ± 151	412 ± 233	9913 ± 3495*	5853 ± 3783*#
50 min - H	254 ± 159	515 ± 270	34077 ± 12757*	18466 ± 11693*#
30 min - R	293 ± 209	530 ± 319	2737 ± 1250*	1607 ± 620#
180 min - R	431 ± 337	947 ± 485	1690 ± 1088	4911 ± 5915

**Noradrenalin [pg \* ml<sup>-1</sup>]**

Ausgangswert	360 ± 138	742 ± 405	828 ± 540	894 ± 333
10 min - H	375 ± 199	745 ± 409	31709 ± 13671*	20670 ± 11003*
50 min - H	397 ± 206	745 ± 487	88081 ± 33346*	70072 ± 41179*
30 min - R	438 ± 241	873 ± 483	5637 ± 1965*	4774 ± 2840*
180 min - R	599 ± 263	1482 ± 846	3054 ± 1298*	4072 ± 2403*



**Dopamin [pg \* ml<sup>-1</sup>]**

Ausgangswert	101 ± 48	168 ± 140	176 ± 81	1002 ± 1009
10 min - H	88 ± 48	150 ± 144	605 ± 135*	821 ± 449*
50 min - H	115 ± 57	271 ± 246	3132 ± 1355*	4344 ± 2694*
30 min - R	75 ± 20	147 ± 140	529 ± 227*	501 ± 250*
180 min - R	118 ± 51	289 ± 165	288 ± 90	457 ± 134#

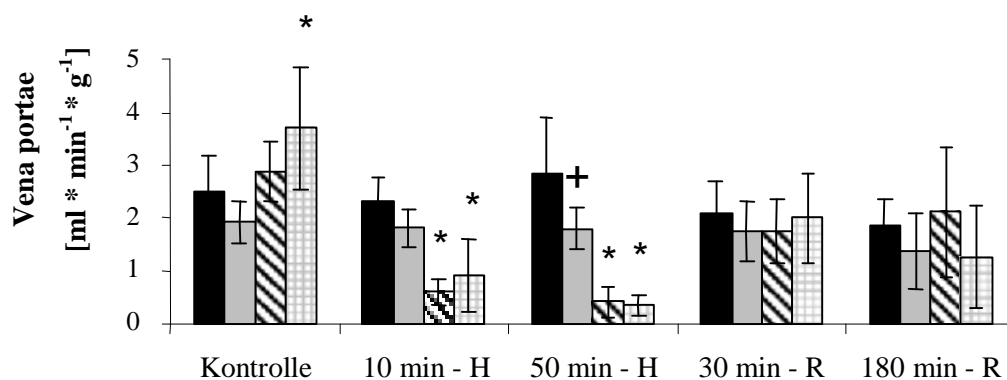
(MW ± SD; \* + # p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NW\_sHH (n=8) bzw. aI-UWR\_sHH (n=8) und NW\_SV(n=8) bzw. aIUWR\_SV (n=7); + zwischen NW\_SV und aI-UWR\_SV; # zwischen NW\_sHH und aIUWR\_sHH)

Die Parameter des Säure-Basenhaushaltes (Tab. 3.8) zeigen unter Ausgangsbedingungen, d.h. im unbeeinflussten narkotisierten Zustand, bis auf den Basenexzeß keine signifikanten Unterschiede zwischen den SV-Gruppen und den sHH-Gruppen. Es lag lediglich eine Streuung der Werte im Rahmen der biologischen Variabilität vor. Die sHH-Tiere zeigten während der Hypoxiephase gegenüber der SV-Gruppe eine Erhöhung des art. pCO<sub>2</sub> und eine Erniedrigung des art. pO<sub>2</sub> (p<0,05). Dies wurde durch eine Zumischung von CO<sub>2</sub> zum Atemgasgemisch und eine Erniedrigung der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Konzentration erreicht. Entsprechend fand sich bei den sHH-Tieren eine verminderte Sauerstoffsättigung während der Hypoxiephase (p<0,05). In der Reoxygenierungsphase war, nach Normalisierung der Atemgaszusammensetzung auf Ausgangsniveau, noch eine gering erniedrigte Sauerstoffsättigung der sHH-Tiere im Vergleich mit der SV-Gruppe nachweisbar (p<0,05). Während der Hypoxiephase und nach 30minütiger Reoxygenierung waren Basenexzeß und pH-Wert bei den sHH-Tieren im Vergleich zur SV-Gruppe deutlich erniedrigt (p<0,05). Die Glukosekonzentration der aIUWR\_sHH-Tiere war zu allen Versuchszeitpunkten niedriger als bei den NG\_sHH-Tieren. Im Vergleich zum Ausgangszustand fiel die Glukosekonzentration während des Versuches in beiden Gruppen deutlich ab und lag zum Versuchsende ca. 20% (NG\_sHH-Tiere) bzw. ca. 30% (aIUWR\_sHH-Tiere) niedriger. Diese Veränderung war in der SV-Gruppe nicht nachweisbar. Der Laktatspiegel stieg in der Hypoxiephase bei NG\_sHH- und aIUWR\_sHH-Tieren bis auf ca. das 9-fache an und blieb bis zum Versuchsende erhöht (p<0,05). Der Hämoglobinwert der aIUWR\_sHH-Tiere war im Vergleich zu den NG\_sHH-Tieren erniedrigt (p<0,05).

Die sHH-Tiere zeigten in der Hypoxiephase höhere Adrenalinpiegel im Vergleich zur SV-Gruppe (p<0,05). Im Vergleich zum Ausgangswert fand sich sowohl bei NG\_sHH- als auch aIUWR\_sHH-Tieren ein massiver Anstieg des Adrenalinpiegels (NG\_sHH-Tiere bis auf ca. das 90-fache des Ausgangswertes, aIUWR\_sHH-Tiere bis auf ca. das

50-fache). Bei etwa gleichen Ausgangswerten waren die Adrenalinpiegel der NG\_sHH-Tiere höher als die der aIUWR\_sHH-Tiere ( $p < 0,05$ ). In der Erholungsphase fand sich ein deutlicher Abfall der Adrenalinpiegel. Er blieb aber zum Versuchsende gegenüber dem Ausgangswerten erhöht (NG\_sHH-Tiere auf ca. das 5-fache des Ausgangswertes, aIUWR\_sHH-Tiere auf ca. das 14-fache). Zum Versuchsende waren die Adrenalinpiegel der aIUWR\_sHH-Tiere höher als die der NG\_sHH-Tiere. Auch die Noradrenalinpiegel der sHH-Tiere stiegen in der Hypoxiephase stark an (NG\_sHH-Tiere bis auf ca. das 100-fache des Ausgangswertes, aIUWR\_sHH-Tiere bis auf ca. das 80-fache) und waren höher im Vergleich zur SV-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Bei etwa gleichen Ausgangswerten waren die Noradrenalinpiegel der NG\_sHH-Tiere höher als die der aIUWR\_sHH-Tiere. In der Erholungsphase fand sich ein deutlicher Abfall der Noradrenalinpiegel. Der Noradrenalinpiegel blieb am Versuchsende gegenüber dem Ausgangswerten ebenfalls erhöht (NG\_sHH-Tiere auf ca. das 3,5-fache des Ausgangswertes, aIUWR\_sHH-Tiere auf ca. das 4,5-fache). Zum Versuchsende waren die Noradrenalinpiegel der aIUWR\_sHH-Tiere höher als die der NG\_sHH-Tiere. Die sHH-Tiere zeigten im Vergleich zur SV-Gruppe in der Hypoxiephase höhere Dopaminspiegel, wobei bei den aIUWR\_sHH-Tieren höhere Werte als bei den NG\_sHH-Tieren zu finden waren ( $p < 0,05$ ). Nach deutlichem Abfall in der Erholungsphase fanden sich zum Versuchsende bei den aIUWR\_sHH-Tieren noch erhöhte Dopaminspiegel im Vergleich zu den NG\_sHH-Tieren ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.2 Einfluss einer aIUWR auf die Splanchnikusdurchblutung bei schwerer hyperkapnischer Hypoxie



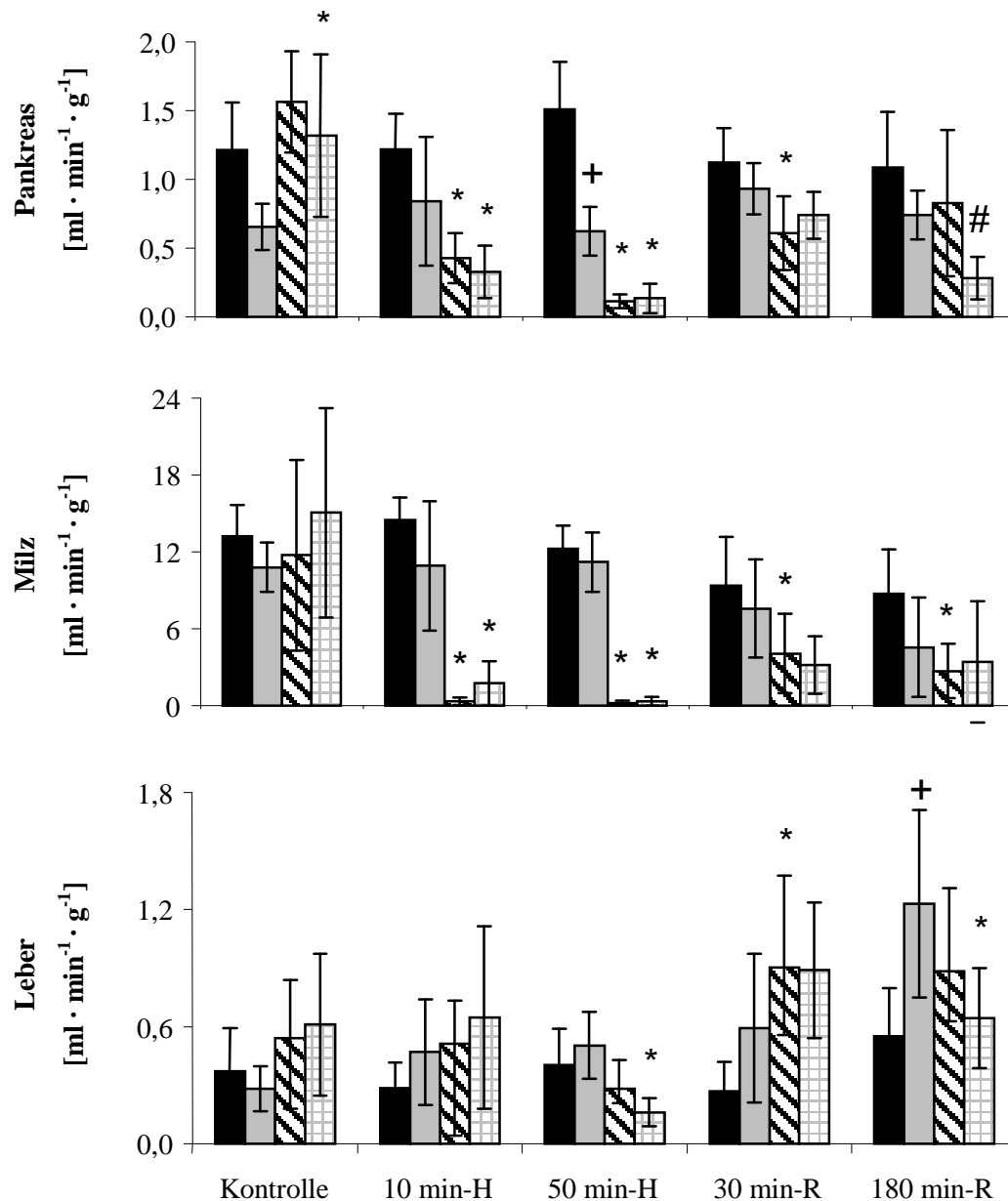


Abb.3.4: Vergleich der Durchblutung von Vena portae, Pankreas, Milz und Leber (schwarze Säulen: NW\_SV (n=8); graue Säulen: aIUWR\_SV (n=7); schwarz-weiße Säulen: NW\_sHH (n=8); karierte Säulen: aIUWR\_sHH (n=8); \* + # p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NW\_sHH bzw. aIUWR\_sHH und NW\_SV bzw. aIUWR\_SV; + zwischen NW\_SV und aIUWR\_SV; # zwischen NW\_sHH und aIUWR\_sHH)

In der Hypoxiephase sank die Durchblutung der V.portae (Abb. 3.4) im Vergleich zur SV-Gruppe auf ca. 10-15% des Ausgangswert (p<0,05). Dabei zeigten NG\_sHH- und aIUWR\_sHH-Tiere keinen wesentlichen Unterschied zueinander. In der Erholungsphase kam es zu einem Wiederanstieg des Blutflusses, wobei die aIUWR\_sHH-Tiere ca. 34% und die NG\_sHH-Tiere ca. 73% des Ausgangswertes zum Versuchsende erreichten. Die Pankreasdurchblutung (Abb. 3.4) sank in der Hypoxiephase bei den sHH-Tiere auf ca. 7-10% des Ausgangswertes (p<0,05). Der Wiederanstieg der Durchblutung nach

30minütiger Erholungsphase war, bezogen auf den Ausgangswert, bei den aI-UWR\_sHH-Tieren stärker ausgeprägt (ca. 56%) als bei den NG\_sHH-Tieren (ca. 39%). Die Pankreasdurchblutung der aIUWR\_sHH-Tiere fiel zum Versuchsende nochmals ab (21% des Ausgangswertes) und war gegenüber den NG\_sHH-Tieren deutlich erniedrigt ( $p < 0,05$ ). Die Milzdurchblutung (Abb. 3.4) war im Vergleich zur SV-Gruppe bei den sHH-Tieren in der Hypoxiephase stark vermindert (ca. 2% der Ruhedurchblutung). Zum Versuchsende lag die Durchblutung bei ca. 23% des Ausgangswertes ( $p < 0,05$ ). Die Leberdurchblutung (Abb. 3.4) fiel am Ende der Hypoxiephase bezogen auf Ausgangsniveau bei den NG\_sHH-Tieren auf 52%, bei den aIUWR\_sHH-Tieren auf 26%. In der Erholungsphase stieg die Durchblutung deutlich über Ausgangsniveau an (aI-UWR\_sHH-Tiere: 46%; NG\_sHH-Tiere: 67%) und hält dieses Niveau bei den NG\_sHH-Tieren, während die aIUWR\_sHH-Tieren einen Abfall auf etwa Ausgangsniveau zeigen.

Tab.3.9: Durchblutung des Magen-Darmtraktes (in  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ )

	NW_SV	aIUWR_SV	NW_sHH	aIUWR_sHH
<b>Magen</b>				
Kontrolle	$0,83 \pm 0,24$	$0,65 \pm 0,24$	$0,77 \pm 0,24$	$0,93 \pm 0,41$
10 min - H	$0,70 \pm 0,27$	$0,53 \pm 0,08$	$0,15 \pm 0,09^*$	$0,27 \pm 0,24$
50 min - H	$0,77 \pm 0,14$	$0,58 \pm 0,19^+$	$0,09 \pm 0,03^*$	$0,14 \pm 0,10^*$
30 min - R	$0,70 \pm 0,28$	$0,56 \pm 0,14$	$0,32 \pm 0,14^*$	$0,46 \pm 0,16$
180 min - R	$0,46 \pm 0,13$	$0,46 \pm 0,20$	$0,39 \pm 0,21$	$0,33 \pm 0,27$
<b>Duodenum</b>				
Kontrolle	$2,12 \pm 0,40$	$1,70 \pm 0,69$	$1,92 \pm 0,41$	$2,48 \pm 0,68$
10 min - H	$1,79 \pm 0,46$	$1,28 \pm 0,39$	$0,49 \pm 0,20^*$	$0,63 \pm 0,41^*$
50 min - H	$2,13 \pm 0,45$	$1,28 \pm 0,28^+$	$0,27 \pm 0,11^*$	$0,41 \pm 0,33^*$
30 min - R	$1,73 \pm 0,52$	$1,22 \pm 0,35$	$1,12 \pm 0,41$	$1,34 \pm 0,42$
180 min - R	$1,48 \pm 0,38$	$1,01 \pm 0,38$	$1,33 \pm 0,78$	$0,72 \pm 0,55$
<b>Jejunum</b>				
Kontrolle	$1,63 \pm 0,33$	$1,42 \pm 0,57$	$1,87 \pm 0,55$	$2,18 \pm 0,59^*$
10 min - H	$1,57 \pm 0,42$	$1,21 \pm 0,46$	$0,47 \pm 0,19^*$	$0,61 \pm 0,38^*$
50 min - H	$1,81 \pm 0,31$	$1,25 \pm 0,45^+$	$0,24 \pm 0,06^*$	$0,19 \pm 0,12^*$
30 min - R	$1,42 \pm 0,51$	$1,21 \pm 0,45$	$1,01 \pm 0,31$	$1,09 \pm 0,42$
180 min - R	$1,40 \pm 0,73$	$1,09 \pm 0,71$	$1,57 \pm 0,83$	$0,82 \pm 0,53$

	NW_SV	aIUWR_SV	NW_sHH	aIUWR_sHH
<b>Ileum</b>				
Kontrolle	1,02 ± 0,15	1,16 ± 0,22	1,67 ± 1,19	0,99 ± 0,45
10 min - H	0,98 ± 0,29	1,04 ± 0,30	0,33 ± 0,18*	0,36 ± 0,23*
50 min - H	1,17 ± 0,34	0,96 ± 0,28	0,30 ± 0,29*	0,08 ± 0,05*
30 min - R	0,89 ± 0,23	0,90 ± 0,30	0,89 ± 0,33	0,79 ± 0,43
180 min - R	0,88 ± 0,45	1,01 ± 0,67	1,40 ± 1,08	0,30 ± 0,24#
<b>Kolon</b>				
Kontrolle	0,72 ± 0,26	0,64 ± 0,25	0,87 ± 0,41	0,85 ± 0,22
10 min - H	0,84 ± 0,51	0,59 ± 0,25	0,16 ± 0,06*	0,22 ± 0,13
50 min - H	0,93 ± 0,29	0,70 ± 0,28	0,10 ± 0,04*	0,12 ± 0,06*
30 min - R	0,73 ± 0,29	0,70 ± 0,30	1,05 ± 0,45	1,09 ± 0,28
180 min - R	0,77 ± 0,30	0,63 ± 0,32	0,84 ± 0,43	0,35 ± 0,19#
<b>Mesenterium</b>				
Kontrolle	0,19 ± 0,09	0,18 ± 0,06	0,35 ± 0,17	0,19 ± 0,10
10 min - H	0,19 ± 0,07	0,16 ± 0,07	0,14 ± 0,07	0,12 ± 0,09
50 min - H	0,25 ± 0,05	0,15 ± 0,05+	0,08 ± 0,05*	0,07 ± 0,04*
30 min - R	0,20 ± 0,09	0,19 ± 0,07	0,30 ± 0,22	0,19 ± 0,10
180 min - R	0,09 ± 0,04	0,10 ± 0,05	0,21 ± 0,15	0,09 ± 0,07

(MW ± SD; \* + # p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NW\_sHH (n=8) bzw. aIUWR\_sHH (n=8) und NW\_SV(n=8) bzw. aIUWR\_SV (n=7); + zwischen NW\_SV und aIUWR\_SV; # zwischen NW\_sHH und aIUWR\_sHH)

Der Magen-Darmtrakt der NG\_sHH- und aIUWR\_sHH-Tiere (Tab. 3.9) zeigte während der Hypoxiephase eine ausgeprägte Reduktion der Durchblutung im Vergleich zur SV-Gruppe (p<0,05) bis auf ca. 8 – 18% des Ausgangsniveaus (späte Hypoxiephase). Nach 30minütiger Erholungsphase fand sich bei Magen und Dünndarmproben beider sHH-Gruppen ein deutlicher Wiederanstieg der Durchblutung auf 42% bis 79% des Ausgangsniveaus. Die Kolondurchblutung stieg dabei über Ausgangsniveau (aIUWR\_sHH-Tiere: 29%, NG\_sHH-Tiere: 21%). Nach 180minütiger Erholungsphase zeigten die NG\_sHH-Tiere einen weiteren Durchblutungsanstieg im Vergleich zum Zeitpunkt nach 30minütiger Erholung und erreichten ca. 51% bis 84% des Ausgangsniveaus. Ausnahme ist das Kolon, wo sich ein erneuter moderater Abfall der Durchblutung, nunmehr etwa auf Ausgangsniveau, fand. Im Gegensatz dazu zeigten die aIUWR\_sHH-Tiere in allen Darmregionen einen erneuten deutlichen Abfall der Durchblutung auf Werte zwischen 30% und 41% im Vergleich zum Ausgangsniveau. Die Durchblutung der einzelnen Darmregionen der aIUWR\_sHH-Tiere zum Versuchsende war gegenüber den

NG\_sHH-Tieren deutlich erniedrigt und betrug z.B. bei Ileum und Kolon nur ca. 21% bzw. 42% im Vergleich mit den NG\_sHH-Tieren ( $p<0,05$ ).

Auch das Mesenterium zeigte in der Hypoxiephase eine deutliche Durchblutungsreduktion bei den sHH-Tieren im Vergleich zur SV-Gruppe ( $p<0,05$ ). Nach initialem Anstieg der Durchblutung in der frühen Erholungsphase kam es zum Versuchsende nochmals zu einem Abfall der Durchblutung, der bei den aIUWR\_sHH-Tieren stärker ausgeprägt war ( $p<0,05$ ).

### 3.3.3 Einfluss einer aIUWR auf das Sauerstoffangebot im Splanchnikusgebiet bei schwerer hyperkapnischer Hypoxie

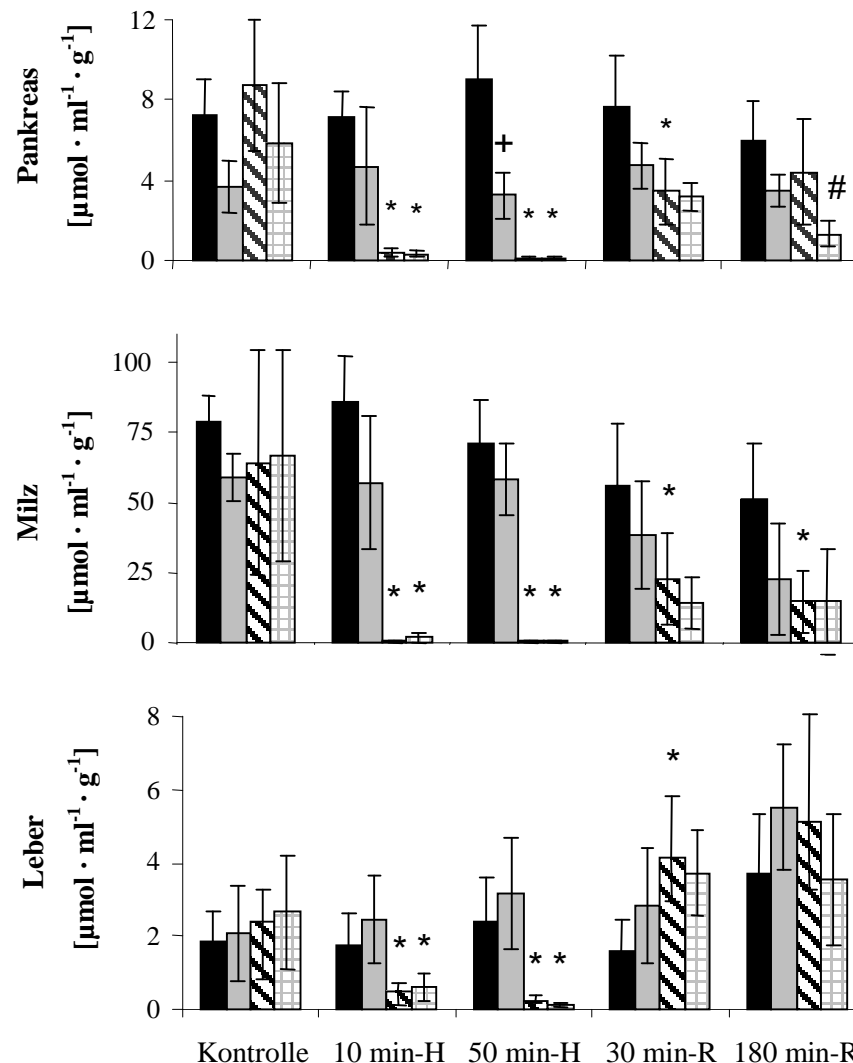


Abb.3.5: Vergleich des Sauerstoffangebotes von Pankreas, Milz und Leber (schwarze Säulen: NW\_SV (n=8); graue Säulen: aIUWR\_SV (n=7); schwarz-weiße Säulen: NW\_sHH (n=8); karierte Säulen: aIUWR\_sHH (n=8); \* + #  $p<0,05$ ; signifikante Unterschiede: \* zwischen NW\_sHH bzw. aIUWR\_sHH und NW\_SV bzw. aIUWR\_SV; + zwischen NW\_SV und aIUWR\_SV; # zwischen NW\_sHH und aIUWR\_sHH)

Das Sauerstoffangebot des Pankreas (Abb. 3.5) sank in der Hypoxiephase bei den sHH-Tieren auf ca. 1-2% des Ausgangswertes ( $p < 0,05$ ). Der Wiederanstieg des Sauerstoffangebotes nach 30minütiger Erholungsphase war, bezogen auf den Ausgangswert, bei den aIUWR\_sHH-Tieren stärker ausgeprägt (ca. 54%) als bei den NG\_sHH-Tieren (ca. 39%). Das Sauerstoffangebot bei den aIUWR\_sHH-Tieren fiel zum Versuchsende nochmals ab, betrug dann nur noch ca. ein Viertel des Ausgangswertes und war gegenüber den NG\_sHH-Tieren deutlich erniedrigt ( $p < 0,05$ ). Das Sauerstoffangebot der Milz (Abb. 3.5) zeigte im Vergleich zur SV-Gruppe in der Hypoxiephase bei den sHH-Tieren eine drastische Reduktion ( $p < 0,05$ ) auf unter 1% im Vergleich zum Ausgangsniveau. In der Erholungsphase stieg das Sauerstoffangebot wieder an und erreichte zum Versuchsende in beiden Gruppen ca. 22% des Ausgangswertes. Das Gesamtsauerstoffangebot an die Leber (Abb. 3.5) sank am Ende der Hypoxiephase in beiden Versuchsgruppen unter 1% des Ausgangswertes ( $p < 0,05$ ). In der frühen Erholungsphase stieg das Sauerstoffangebot deutlich über das Ausgangsniveau (aIUWR\_sHH-Tiere: 40%, NG\_sHH-Tiere: 72%). Zum Versuchsende war das Sauerstoffangebot an die Leber im Vergleich zum Ausgangsniveau bei den aIUWR\_sHH-Tieren um ca. das 1,3-fache erhöht, bei den NG\_sHH-Tieren fand sich ein mehr als Doppelt so hohes Sauerstoffangebot.

Tab.3.10: Sauerstoffangebot des Magen-Darmtraktes (in  $\mu\text{mol} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ )

	NW_SV	aIUWR_SV	NW_sHH	aIUWR_sHH
<b>Magen</b>				
Kontrolle	$5,00 \pm 1,20$	$3,12 \pm 0,54$	$4,03 \pm 0,93$	$3,96 \pm 1,83$
10 min - H	$4,01 \pm 1,20$	$2,85 \pm 0,55$	$0,14 \pm 0,07^*$	$0,18 \pm 0,13^*$
50 min - H	$4,58 \pm 1,25$	$3,03 \pm 1,05$	$0,08 \pm 0,04^*$	$0,08 \pm 0,06^*$
30 min - R	$4,15 \pm 1,46$	$2,86 \pm 0,81$	$1,70 \pm 0,57^*$	$1,86 \pm 0,50$
180 min - R	$2,74 \pm 0,75$	$2,16 \pm 1,02$	$2,02 \pm 0,87$	$1,48 \pm 1,07$
<b>Duodenum</b>				
Kontrolle	$13,03 \pm 3,31$	$9,22 \pm 3,23$	$10,54 \pm 3,26$	$10,57 \pm 2,89$
10 min - H	$10,41 \pm 1,80$	$6,87 \pm 2,18$	$0,46 \pm 0,16^*$	$0,59 \pm 0,36^*$
50 min - H	$12,56 \pm 3,02$	$6,62 \pm 1,44$	$0,21 \pm 0,12^*$	$0,26 \pm 0,23^*$
30 min - R	$10,44 \pm 3,37$	$6,12 \pm 1,75^+$	$5,33 \pm 1,30^*$	$5,61 \pm 1,68$
180 min - R	$8,38 \pm 2,04$	$4,78 \pm 2,13$	$7,02 \pm 3,69$	$3,21 \pm 2,09\#$

	NW_SV	aIUWR_SV	NW_sHH	aIUWR_sHH
<b>Jejunum</b>				
Kontrolle	9,90 ± 2,37	7,95 ± 3,25	10,20 ± 3,40	9,24 ± 2,25
10 min - H	8,43 ± 1,00	6,58 ± 2,62	0,44 ± 0,16*	0,57 ± 0,35*
50 min - H	10,69 ± 2,40	6,60 ± 2,71	0,19 ± 0,07*	0,13 ± 0,09*
30 min - R	8,56 ± 3,09	6,18 ± 2,42	6,33 ± 2,57	4,54 ± 1,60
180 min - R	7,16 ± 2,94	5,22 ± 3,68	8,43 ± 4,18	3,68 ± 2,21#
<b>Ileum</b>				
Kontrolle	6,24 ± 1,11	6,40 ± 1,23	9,45 ± 7,21	4,21 ± 1,82
10 min - H	5,62 ± 1,12	5,64 ± 1,74	0,30 ± 0,16*	0,34 ± 0,21*
50 min - H	6,77 ± 1,86	5,02 ± 1,79	0,17 ± 0,16*	0,05 ± 0,04*
30 min - R	6,23 ± 2,62	4,55 ± 1,60	6,16 ± 3,56	3,33 ± 1,59
180 min - R	4,52 ± 1,68	4,74 ± 2,85	8,11 ± 6,37	1,32 ± 0,95#
<b>Kolon</b>				
Kontrolle	4,39 ± 1,56	3,52 ± 1,32	4,70 ± 2,08	4,27 ± 1,92
10 min - H	4,06 ± 1,56	3,13 ± 1,23	0,14 ± 0,05*	0,21 ± 0,12*
50 min - H	4,87 ± 1,26	3,63 ± 1,51	0,08 ± 0,04*	0,07 ± 0,03*
30 min - R	4,35 ± 1,56	3,53 ± 1,58	5,61 ± 1,96	5,18 ± 1,70
180 min - R	4,13 ± 1,21	2,95 ± 1,66	4,40 ± 1,62	1,66 ± 0,90#
<b>Mesenterium</b>				
Kontrolle	0,97 ± 0,21	1,00 ± 0,38	1,90 ± 0,99	0,87 ± 0,47
10 min - H	1,07 ± 0,25	0,90 ± 0,45	0,13 ± 0,07*	0,08 ± 0,03*
50 min - H	1,51 ± 0,42	0,77 ± 0,24	0,07 ± 0,05*	0,04 ± 0,03*
30 min - R	1,18 ± 0,55	0,97 ± 0,38	1,62 ± 1,12	0,84 ± 0,51
180 min - R	0,59 ± 0,37	0,47 ± 0,24	1,16 ± 0,81	0,42 ± 0,26#

(MW ± SD; \* + # p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NW\_sHH (n=8) bzw. aIUWR\_sHH (n=8) und NW\_SV(n=8) bzw. aIUWR\_SV (n=7); # zwischen NW\_sHH und aIUWR\_sHH)

Der Magen-Darmtrakt der NG\_sHH- und aIUWR\_sHH-Tiere (Tab. 3.10) zeigte während der Hypoxiephase eine ausgeprägte, im Vergleich zur SV-Gruppe signifikante Reduktion des Sauerstoffangebotes (p<0,05) bis auf ca. 1 - 2% des Ausgangsniveaus (späte Hypoxiephase). Nach 30minütiger Erholungsphase fand sich bei Magen- und Dünndarmproben beider sHH-Gruppen ein deutlicher Wiederanstieg des Sauerstoffangebotes auf 42% bis 79% des Ausgangsniveaus. Das Sauerstoffangebot des Kolons der sHH-Tieren stieg ca. 20% über Ausgangsniveau. Nach 180minütiger Erholungsphase zeigten die NG\_sHH-Tiere einen weiteren Anstieg des Sauerstoffangebotes im Vergleich zum



Zeitpunkt nach 30minütiger Erholung und erreichten ca. 50% bis 86% des Ausgangsniveaus. Ausnahme war das Kolon, wo sich eine erneuter moderater Abfall des Sauerstoffangebotes, nunmehr etwa auf Ausgangsniveau, fand. Im Gegensatz dazu zeigen die aIUWR\_sHH-Tiere in allen Darmregionen einen erneuten deutlichen Abfall des Sauerstoffangebotes auf Werte zwischen 30% und 40% im Vergleich zum Ausgangsniveau. Das Sauerstoffangebot der einzelnen Darmregionen der aIUWR\_sHH-Tiere zum Versuchsende war gegenüber den NG\_sHH-Tieren deutlich erniedrigt und betrug z.B. bei Ileum und Kolon nur ca. 16% bzw. 38% im Vergleich mit den NG\_sHH-Tieren ( $p < 0,05$ ). Auch das Mesenterium (Tab. 3.10) zeigte in der Hypoxiephase eine deutliche Reduktion des Sauerstoffangebotes bei den sHH-Tieren im Vergleich zur SV-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Nach initialem Anstieg des Sauerstoffangebotes in der frühen Erholungsphase kam es zum Versuchsende nochmals zu einem Abfall, der bei den aIUWR\_sHH-Tieren stärker ausgeprägt war ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.4 Einfluss einer aIUWR auf den Gefäßwiderstand im Splanchnikusgebiet bei schwerer hyperkapnischer Hypoxie

Tab.3.11: Gefäßwiderstand des Magen-Darmtraktes ( $\text{mmHg} \cdot \text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ )

	NW_SV	aIUWR_SV	NW_sHH	aIUWR_sHH
<b>Pankreas</b>				
Kontrolle	$60 \pm 17$	$86 \pm 26$	$43 \pm 11$	$49 \pm 18^*$
10 min - H	$61 \pm 14$	$85 \pm 34$	$237 \pm 135^*$	$277 \pm 187^*$
50 min - H	$50 \pm 15$	$92 \pm 34$	$618 \pm 382^*$	$648 \pm 731$
30 min - R	$66 \pm 19$	$67 \pm 13$	$91 \pm 50$	$89 \pm 27$
180 min - R	$58 \pm 13$	$79 \pm 13$	$107 \pm 69$	$271 \pm 163^{* \#}$
<b>Milz</b>				
Kontrolle	$5 \pm 1$	$6 \pm 1$	$6 \pm 4$	$6 \pm 4$
10 min - H	$5 \pm 1$	$5 \pm 1$	$229 \pm 151^*$	$117 \pm 120$
50 min - H	$5 \pm 1$	$6 \pm 2$	$362 \pm 236$	$664 \pm 866$
30 min - R	$10 \pm 6$	$8 \pm 3$	$21 \pm 15^*$	$27 \pm 22$
180 min - R	$7 \pm 2$	$16 \pm 10$	$40 \pm 37$	$59 \pm 52$
<b>Leber</b>				
Kontrolle	$201 \pm 90$	$217 \pm 115$	$126 \pm 54$	$170 \pm 141$
10 min - H	$227 \pm 119$	$169 \pm 115$	$190 \pm 92$	$139 \pm 80$
50 min - H	$193 \pm 110$	$98 \pm 36$	$255 \pm 144$	$315 \pm 189^*$
30 min - R	$277 \pm 166$	$158 \pm 108$	$88 \pm 48^*$	$79 \pm 29$
180 min - R	$149 \pm 79$	$46 \pm 12^+$	$83 \pm 35$	$88 \pm 29$

	NW_SV	aIUWR_SV	NW_sHH	aIUWR_sHH
<b>Magen</b>				
Kontrolle	86 ± 20	102 ± 35	93 ± 39	81 ± 34,
10 min - H	116 ± 47	113 ± 15	590 ± 227*	505 ± 333*
50 min - H	89 ± 5	110 ± 37	771 ± 223*	595 ± 531*
30 min - R	125 ± 48	111 ± 24	197 ± 74	141 ± 68
180 min - R	124 ± 29	148 ± 66	211 ± 139	307 ± 174
<b>Duodenum</b>				
Kontrolle	33 ± 6	35 ± 14	34 ± 7	28 ± 9
10 min - H	39 ± 14	50 ± 16	192 ± 87*	135 ± 61*
50 min - H	32 ± 5	49 ± 14	256 ± 151	405 ± 485
30 min - R	43 ± 9	53 ± 15	55 ± 19	45 ± 10
180 min - R	49 ± 16	64 ± 23	64 ± 42	135 ± 72*#
<b>Jejunum</b>				
Kontrolle	43 ± 10	49 ± 22	36 ± 9	31 ± 10
10 min - H	47 ± 9	56 ± 26	203 ± 92*	138 ± 70
50 min - H	40 ± 8	54 ± 23	254 ± 92*	354 ± 189*
30 min - R	60 ± 23	56 ± 22	62 ± 26	67 ± 32
180 min - R	50 ± 18	74 ± 42	48 ± 23	100 ± 60
<b>Ileum</b>				
Kontrolle	67 ± 11	41 ± 12	46 ± 26	70 ± 43
10 min - H	79 ± 25	63 ± 29	277 ± 147	283 ± 270
50 min - H	67 ± 26	50 ± 18	384 ± 204	1312 ± 1067*#
30 min - R	84 ± 32	76 ± 34	74 ± 42	84 ± 38
180 min - R	101 ± 69	75 ± 41	84 ± 64	340 ± 271*#
<b>Kolon</b>				
Kontrolle	104 ± 35	110 ± 54	75 ± 26	75 ± 34
10 min - H	107 ± 51	124 ± 78	601 ± 239*	373 ± 188*
50 min - H	84 ± 29	85 ± 32	740 ± 284*	708 ± 507*
30 min - R	119 ± 44	104 ± 50	71 ± 35	57 ± 21
180 min - R	86 ± 25	109 ± 44	77 ± 34	216 ± 131#
<b>Mesenterium</b>				
Kontrolle	419 ± 149	374 ± 136	190 ± 91	339 ± 115
10 min - H	419 ± 132	416 ± 174	727 ± 345	752 ± 382
50 min - H	268 ± 49	395 ± 183	1042 ± 562	1698 ± 1482
30 min - R	400 ± 136	351 ± 133	342 ± 250	351 ± 165
180 min - R	836 ± 430	707 ± 360	349 ± 239	1010 ± 519

(MW ± SD; \* + # p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NW\_sHH (n=8) bzw. aIUWR\_sHH (n=8) und NW\_SV(n=8) bzw. aIUWR\_SV (n=7); + zwischen NW\_SV und aIUWR\_SV; # zwischen NW\_sHH und aIUWR\_sHH)

Der Gefäßwiderstand des Pankreas (Tab. 3.11) zeigte bei den sHH-Tieren am Ende der Hypoxiephase einen Anstieg auf ca. das 14-fache ( $p < 0,05$ ). In der Erholungsphase fand sich ein deutlicher Abfall des Gefäßwiderstandes in beiden Versuchsgruppen. Bei den NG\_sHH-Tieren blieb dieser zum Versuchsende auf ca. das 2,5-fache erhöht. Der Gefäßwiderstand bei den aUWR\_sHH-Tieren stieg zum Versuchsende nochmals an, betrug dann ca. das 6-fache des Ausgangswertes und war gegenüber den NG\_sHH-Tieren um ca. das 2,5-fache erhöht ( $p < 0,05$ ). Die Milz (Tab. 3.11) zeigte bei den NG\_sHH- bzw. aUWR\_sHH-Tieren am Ende der Hypoxiephase einen Anstieg des Gefäßwiderstandes auf über das 50- bzw. 100-fache im Vergleich zum Ausgangsniveau. Nach deutlichem Abfall des Gefäßwiderstandes in der frühen Erholungsphase kam es zum Versuchsende bei den NG\_sHH- bzw. aUWR\_sHH-Tieren zu einem nochmaligen Anstieg des Gefäßwiderstandes auf das 6-fache bzw. 9-fache. Der Gefäßwiderstand der Leber (Tab. 3.11) stieg bei den sHH-Tieren zum Ende der Hypoxiephase auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes an ( $p < 0,05$  für aUWR\_sHH-Tiere). Mit Beginn der Erholungsphase sank der Gefäßwiderstand rasch unter das Ausgangsniveau ab und erreichte bei den NG\_sHH-Tieren zum Versuchsende ca. 65% des Ausgangswertes, bei den aUWR\_sHH-Tieren wurden ca. 52% erreicht.

Der Magen-Darmtrakt (Tab. 3.11) der sHH-Tiere zeigte im Vergleich zur SV-Gruppe während der Hypoxiephase einen drastischen Anstieg des Gefäßwiderstandes ( $p < 0,05$ ) und erreichte bei den NG\_sHH-Tieren ca. das 7 – 9-fache des Ausgangsniveaus, bei den aUWR\_sHH-Tieren erreichte insbesondere der Dünndarm das 11 – 18-fache des Ausgangsniveaus. In der frühen Erholungsphase kam es in beiden Versuchsgruppen zu einem Abfall des Gefäßwiderstandes auf ca. das 1,5-fache des Ausgangsniveaus, das Kolon zeigte zu diesem Zeitpunkt einen Gefäßwiderstand unterhalb des Ausgangsniveaus. Bei den NG\_sHH-Tieren fand sich bis zum Versuchsende keine weitere Änderung des Gefäßwiderstandes. Im Gegensatz dazu zeigten die aUWR\_sHH-Tiere in allen Darmregionen einen erneuten deutlichen Anstieg des Gefäßwiderstandes auf ca. das 3 – 5-fache des Ausgangsniveaus (signifikant gegenüber der SV-Gruppe im Duodenum und Ileum,  $p < 0,05$ ). Der Gefäßwiderstand der einzelnen Darmregionen der aUWR\_sHH-Tiere zum Versuchsende war gegenüber den NG\_sHH-Tieren deutlich erhöht und betrug z.B. bei Ileum und Kolon ca. das 4-fache bzw. 2,8-fache im Vergleich mit den NG\_sHH-Tieren ( $p < 0,05$ ). Auch das Mesenterium (Tab. 3.11) zeigte in der Hypoxiephase einen deutlichen Anstieg des Gefäßwiderstandes bei den sHH-Tieren auf ca. das 5-fache im Vergleich zum Ausgangsniveau. Nach initialem Abfall des Gefäßwider-

standes in der frühen Erholungsphase zeigten die aIUWR\_sHH-Tiere zum Versuchsende nochmals einen Anstieg des Gefäßwiderstandes bis auf ca. das 3-fache des Ausgangswertes.

### 3.4 Einfluss einer moderaten hyperkapnischen Hypoxie und Hyperthermie auf NG- und aIUWR-Ferkel

#### 3.4.1 Laborchemische Befunde

Tab. 3.12: Laborchemische Befunde der Gruppe mit moderaten hyperkapnischen Hypoxie mit zusätzlicher Hyperthermie

		NG_mHH+H	aIUWR_mHH+H
<b>Art. pO<sub>2</sub></b> <b>[mm Hg]</b>	Ausgangswert	105,4 ± 9,3	125,5 ± 28,0
	10 min – H	36,2 ± 6,8*	40,8 ± 9,3*
	50 min – H	45,0 ± 5,1*	46,4 ± 10,5*
	30 min – R	94,8 ± 12,4	116,2 ± 39,1
	180 min – R	80,0 ± 19,7	109,3 ± 39,5
<b>pCO<sub>2</sub></b> <b>[mm Hg]</b>	Ausgangswert	38,7 ± 2,3	39,8 ± 1,3
	10 min – H	77,8 ± 10,2*	79,8 ± 8,1*
	50 min – H	85,2 ± 9,5*	78,5 ± 4,8*
	30 min – R	39,7 ± 2,9	40,9 ± 4,0
	180 min – R	39,9 ± 1,7	37,2 ± 3,5
<b>Sauerstoffsättigung</b> <b>[%]</b>	Ausgangswert	98,2 ± 0,9	97,9 ± 1,2
	10 min - H	40,4 ± 4,9*	41,4 ± 6,8*
	50 min - H	44,4 ± 6,7*	44,6 ± 5,5*
	30 min - R	95,5 ± 1,7	93,2 ± 5,3
	180 min - R	95,8 ± 1,9	96,9 ± 1,8
<b>pH</b>	Ausgangswert	7,47 ± 0,03	7,46 ± 0,03
	10 min - H	7,19 ± 0,03*	7,17 ± 0,03*
	50 min - H	7,10 ± 0,06*	7,08 ± 0,07 *
	30 min - R	7,37 ± 0,07	7,31 ± 0,11*
	180 min - R	7,43 ± 0,04	7,42 ± 0,04
<b>Basenexzeß</b> <b>[mmol * l<sup>-1</sup>]</b>	Ausgangswert	1,67 ± 0,66	1,27 ± 0,73
	10 min - H	-4,93 ± 1,05*	-4,97 ± 0,85*
	50 min - H	-5,97 ± 1,19*	-4,66 ± 1,59*
	30 min - R	-0,23 ± 0,98*	-0,62 ± 0,98*
	180 min - R	0,64 ± 0,74	0,44 ± 0,76

		NG_mHH+H	aIUWR_mHH+H
<b>Glukose im Plasma</b> [mmol * l <sup>-1</sup> ]	Ausgangswert	5,2 ± 1,6	3,4 ± 1,5
	10 min - H	6,9 ± 2,3	3,9 ± 1,0§
	50 min - H	6,1 ± 2,6	3,1 ± 2,1§
	30 min - R	3,9 ± 2,1	1,7 ± 1,1§
	180 min - R	3,8 ± 2,3	0,6 ± 0,5*§
<b>Laktat im Plasma</b> [mmol * l <sup>-1</sup> ]	Ausgangswert	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,4
	10 min - H	3,7 ± 1,0*	4,1 ± 1,3*
	50 min - H	6,1 ± 2,8*	5,9 ± 1,6*
	30 min - R	5,9 ± 2,3	8,9 ± 5,4*
	180 min - R	4,3 ± 1,7	5,5 ± 2,7
<b>Hämoglobin</b> [mmol * l <sup>-1</sup> ]	Ausgangswert	6,2 ± 0,7	5,4 ± 1,1
	10 min - H	6,6 ± 0,8	5,7 ± 1,1
	50 min - H	6,2 ± 0,8	5,5 ± 1,2
	30 min - R	5,6 ± 0,9	5,0 ± 1,1
	180 min - R	5,3 ± 1,2	5,4 ± 0,7
<b>Adrenalin</b> [pg * ml <sup>-1</sup> ]	Kontrolle	335 ± 105	220 ± 144
	10 min - H	3034 ± 593*	5218 ± 2974*
	50 min - H	3651 ± 1405	15328 ± 14354*§
	30 min - R	904 ± 448	3097 ± 2508*§
	180 min - R	959 ± 453	3196 ± 2822*§
<b>Noradrenalin</b> [pg * ml <sup>-1</sup> ]	Kontrolle	427 ± 30	647 ± 415
	10 min - H	8651 ± 3965*	12404 ± 8653*
	50 min - H	13284 ± 12211	27947 ± 25702*
	30 min - R	1424 ± 799	8384 ± 9097*
	180 min - R	1178 ± 490	4331 ± 4358
<b>Dopamin</b> [pg * ml <sup>-1</sup> ]	Kontrolle	224 ± 223	198 ± 150
	10 min - H	238 ± 137	529 ± 247*§
	50 min - H	565 ± 544	1666 ± 1271*
	30 min - R	71 ± 30	690 ± 589§
	180 min - R	74 ± 45	540 ± 461§

(MW ± SD; \* § p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NG\_mHH+H (n=7) bzw. aIUWR\_mHH+H (n=7) und NG\_SV (n=8) bzw. aIUWR\_SV (n=7); § zwischen NG\_mHH+H und aIUWR\_mHH+H) (Daten von NG\_SV und aIUWR\_SV wurden in Abschnitt 3.3 präsentiert).

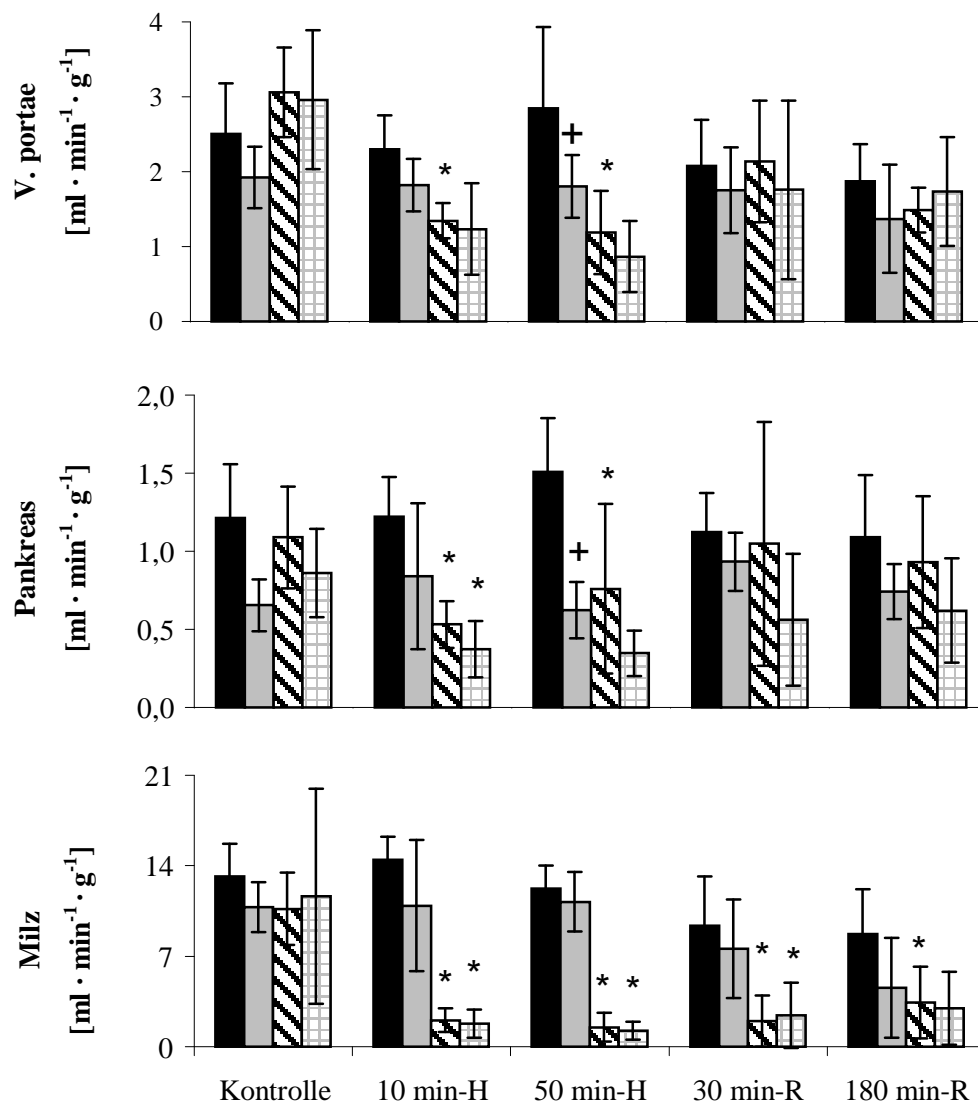
Die Parameter des Säure-Basenhaushaltes (Tab. 3.12) zeigten unter Ausgangsbedingungen, d.h. im unbeeinflussten narkotisierten Zustand, keine signifikanten Unterschiede

zwischen der SV-Gruppe und der mHH+H-Gruppe. Die durch moderate hyperkapnische Hypoxie und Hyperthermie belasteten (mHH+H-) Tiere zeigten während der Hypoxiephase gegenüber der SV-Tieren eine Erhöhung des  $p\text{CO}_2$  und eine Erniedrigung des  $p\text{O}_2$  ( $p < 0,05$ ). Dies wurde durch eine Zumischung von  $\text{CO}_2$  zum Atemgasgemisch und eine Erniedrigung der inspiratorischen  $\text{O}_2$ -Konzentration erreicht. Entsprechend fand sich bei den mHH+H-Tieren eine erniedrigte Sauerstoffsättigung während der Hypoxiephase ( $p < 0,05$ ). In der Reoxygenierungsphase war, nach Normalisierung der Atemgaszusammensetzung auf Ausgangsniveau, im Vergleich mit der SV-Gruppe kein Unterschied bzgl.  $p\text{O}_2$ ,  $p\text{CO}_2$  und Sauerstoffsättigung mehr nachweisbar. Während der Hypoxiephase und nach 30minütiger Reoxygenierung waren pH-Wert und Basenexzeß bei den mHH+H-Tieren im Vergleich zur SV-Gruppe deutlich erniedrigt ( $p < 0,05$ ). Die Plasmaglukosekonzentration der aIUWR\_mHH+H-Tiere war zu allen Versuchszeitpunkten niedriger als bei den NG\_mHH+H-Tieren ( $p < 0,05$ ). Im Vergleich zum Ausgangszustand fiel der Plasmaglukosespiegel während des Versuchsablaufes in beiden Gruppen deutlich ab und lag zum Versuchsende ca. 26% (NG-Tiere) bzw. ca. 80% (aI-UWR-Tiere) niedriger. Der Laktatspiegel stieg in der Hypoxiephase bei den mHH+H-Tieren bis auf ca. das 3-fache an und blieb bis zum Versuchsende gegenüber den Ausgangswerten deutlich erhöht ( $p < 0,05$ ). Der Hämoglobinwert der aIUWR\_mHH+H-Tiere war im Vergleich zu den NG\_mHH+H-Tieren erniedrigt.

Die mHH+H-Tiere zeigten in der Hypoxiephase höhere Adrenalinpiegel im Vergleich zur SH-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Im Vergleich zum Ausgangswert fand sich bei den mHH+H-Tieren ein massiver Anstieg (NG\_mHH+H-Tiere bis auf ca. das 10-fache des Ausgangswertes, aIUWR\_mHH+H-Tiere bis auf ca. das 70-fache). Die Adrenalinpiegel der aIUWR\_mHH+H-Tiere waren dabei am Ende der Hypoxiephase als auch in der Erholungsphase deutlich höher als die der NG\_mHH+H-Tiere ( $p < 0,05$ ). Im Vergleich zum Ausgangswert waren die Adrenalinpiegel zum Versuchsende bei den NG\_mHH+H-Tieren noch um ca. das 3-fache, bei den aIUWR\_mHH+H-Tieren um ca. das 14-fache erhöht. Auch die Noradrenalinpiegel der mHH+H-Tiere stiegen in der Hypoxiephase stark an (NG\_mHH+H-Tiere bis auf ca. das 30-fache des Ausgangswertes, aI-UWR\_mHH+H-Tiere bis auf ca. das 40-fache) und waren höher im Vergleich zur SV-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Die Noradrenalinpiegel waren bei etwa gleichen Ausgangswerten bei den aIUWR\_mHH+H-Tieren höher als die der NG\_mHH+H-Tiere. In der Erholungsphase zeigten, bei deutlichem Abfall der Noradrenalinpiegel in beiden Gruppen, die aIUWR\_mHH+H-Tiere höhere Noradrenalinpiegel. Zum Versuchsende waren die Noradrenalinpiegel bei den NG\_mHH+H-Tieren im Vergleich zum Ausgangsniveau um

ca. das 3-fache, bei den aIUWR\_mHH+H-Tieren um ca. das 7-fache erhöht. Die mHH+H-Tiere zeigten in der Hypoxiephase im Vergleich zur SV-Gruppe höhere Dopaminspiegel ( $p < 0,05$ ), wobei bei den aIUWR\_mHH+H-Tieren höhere Werte als bei den NG\_mHH+H-Tieren zu finden waren. Der Dopaminspiegel fiel in der Erholungsphase in beiden Gruppen wieder deutlich ab, wobei die aIUWR\_mHH+H-Tiere höhere Dopaminspiegel im Vergleich zu den NG\_mHH+H-Tieren aufwiesen ( $p < 0,05$ ).

### 3.4.2 Einfluss einer aIUWR auf die Splanchnikusdurchblutung bei moderater hyperkapnischer Hypoxie und Hyperthermie



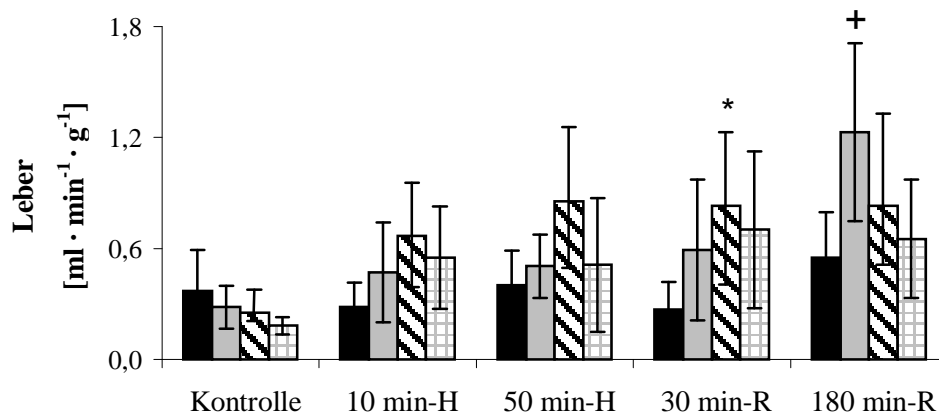


Abb.3.6: Vergleich der Durchblutung von V.portae, Pankreas, Milz und Leber (schwarze Säulen: NW\_SV (n=8); graue Säulen: aIUWR\_SV (n=7); schwarz-weiße Säulen: NW\_mHH+H (n=7); karierte Säulen: aIUWR\_mHH+H (n=7); \* + p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NW\_mHH+H bzw. aIUWR\_mHH+H und NW\_SV bzw. aIUWR\_SV; + zwischen NW\_SV und aIUWR\_SV)

In der Hypoxiephase fiel die Durchblutung der V.portae (Abb. 3.6) im Vergleich zur SV-Gruppe deutlich ab (p<0,05) und sank bei den NG\_mHH+H-Tieren und aIUWR\_mHH+H-Tieren auf ca. 40% bzw. ca. 30% des Ausgangswertes. Nach Wiederanstieg des Blutflusses in der frühen Erholungsphase in beiden mHH+H-Gruppen, zeigten die NG\_mHH+H-Tiere einen nochmaligen Abfall des Blutflusses in der V.portae auf 50% des Ausgangswertes. Die Durchblutung des Pankreas (Abb. 3.6) fiel in der Hypoxiephase bei den NG\_mHH+H-Tieren und aIUWR\_mHH+H-Tieren gegenüber der SV-Gruppe (p<0,05) auf ca. 70% bzw. ca. 40% des Ausgangswertes ab. Auch das Pankreas zeigte in beiden mHH+H-Gruppen nach Wiederanstieg der Durchblutung in der frühen Erholungsphase einen nochmaligen Abfall bei den NG\_mHH+H-Tieren zum Versuchsende auf ca. 85% des Ausgangsniveaus. Die Milzdurchblutung (Abb. 3.6) war im Vergleich zur SV-Gruppe bei den mHH+H-Tieren in der Hypoxiephase (ca. 10-14% der Ruhedurchblutung) und in der frühen Erholungsphase deutlich vermindert (p<0,05). Zum Versuchsende lag die Durchblutung bei ca. 25-30% des Ausgangswertes (p<0,05). Die Durchblutung der Leber stieg in der Hypoxiephase deutlich an und erreichte bei den mHH+H-Tieren etwa das 3-fache des Ausgangswertes. Auch in der Erholungsphase bis zum Versuchsende wurde dieses hohe Durchblutungs-niveau aufrechterhalten.



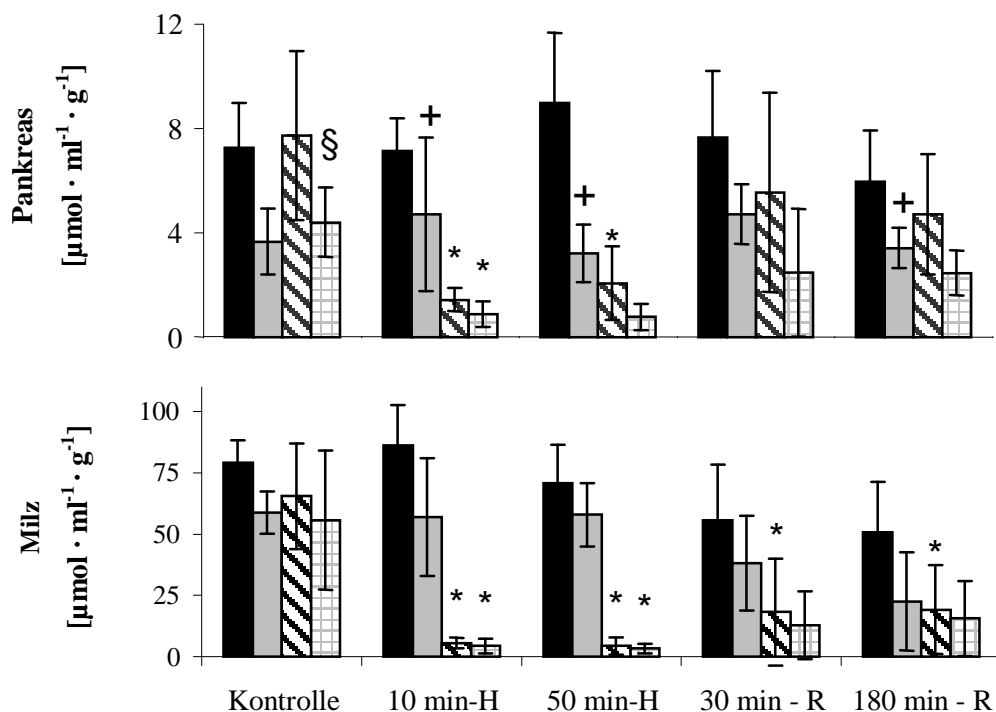
Tab.3.13: Durchblutung des Magen-Darmtraktes (in ml · min<sup>-1</sup> · g<sup>-1</sup>)

	NG_SV	aIUWR_SV	NG_mHH+H	aIUWR_mHH+H
<b>Magen</b>				
Kontrolle	0,83 ± 0,24	0,65 ± 0,24	0,94 ± 0,36	0,83 ± 0,22
10 min - H	0,70 ± 0,27	0,53 ± 0,08	0,38 ± 0,13*	0,24 ± 0,09*
50 min - H	0,77 ± 0,14	0,58 ± 0,19	0,26 ± 0,08*	0,29 ± 0,16*
30 min - R	0,70 ± 0,28	0,56 ± 0,14	0,60 ± 0,22	0,40 ± 0,19
180 min - R	0,46 ± 0,13	0,46 ± 0,20	0,39 ± 0,08	0,39 ± 0,10
<b>Duodenum</b>				
Kontrolle	2,12 ± 0,40	1,70 ± 0,69	2,05 ± 0,88	1,57 ± 0,39
10 min - H	1,79 ± 0,46	1,28 ± 0,39	0,86 ± 0,25*	0,74 ± 0,31
50 min - H	2,13 ± 0,45	1,28 ± 0,28+	0,82 ± 0,49*	0,50 ± 0,27*
30 min - R	1,73 ± 0,52	1,22 ± 0,35	1,60 ± 0,67	1,04 ± 0,47
180 min - R	1,48 ± 0,38	1,01 ± 0,38	0,87 ± 0,23*	0,93 ± 0,36
<b>Jejunum</b>				
Kontrolle	1,63 ± 0,33	1,42 ± 0,57	1,46 ± 0,36	1,84 ± 0,57
10 min - H	1,57 ± 0,42	1,21 ± 0,46	0,84 ± 0,21*	0,82 ± 0,33
50 min - H	1,81 ± 0,31	1,25 ± 0,45	0,78 ± 0,41*	0,48 ± 0,12*
30 min - R	1,42 ± 0,51	1,21 ± 0,45	1,36 ± 0,51	1,28 ± 0,65
180 min - R	1,40 ± 0,73	1,09 ± 0,71	0,89 ± 0,21	1,15 ± 0,54
<b>Ileum</b>				
Kontrolle	1,02 ± 0,15	1,16 ± 0,22	1,35 ± 0,48	1,21 ± 0,28
10 min - H	0,98 ± 0,29	1,04 ± 0,30	0,63 ± 0,15	0,47 ± 0,19*
50 min - H	1,17 ± 0,34	0,96 ± 0,28	0,46 ± 0,11*	0,47 ± 0,15*
30 min - R	0,89 ± 0,23	0,90 ± 0,30	0,89 ± 0,38	1,09 ± 0,45
180 min - R	0,88 ± 0,45	1,01 ± 0,67	0,54 ± 0,14	0,91 ± 0,33
<b>Kolon</b>				
Kontrolle	0,72 ± 0,26	0,64 ± 0,25	1,05 ± 0,43	0,90 ± 0,33
10 min - H	0,84 ± 0,51	0,59 ± 0,25	0,59 ± 0,11	0,52 ± 0,29
50 min - H	0,93 ± 0,29	0,70 ± 0,28	0,66 ± 0,39	0,43 ± 0,25
30 min - R	0,73 ± 0,29	0,70 ± 0,30	1,20 ± 0,38	1,12 ± 0,66
180 min - R	0,77 ± 0,30	0,63 ± 0,32	0,65 ± 0,12	0,84 ± 0,30
<b>Mesenterium</b>				
Kontrolle	0,19 ± 0,09	0,18 ± 0,06	0,46 ± 0,33*	0,17 ± 0,08§
10 min - H	0,19 ± 0,07	0,16 ± 0,07	0,23 ± 0,12	0,10 ± 0,03§
50 min - H	0,25 ± 0,05	0,15 ± 0,05	0,19 ± 0,14	0,10 ± 0,05
30 min - R	0,20 ± 0,09	0,19 ± 0,07	0,18 ± 0,08	0,11 ± 0,06
180 min - R	0,09 ± 0,04	0,10 ± 0,05	0,22 ± 0,18	0,11 ± 0,03

(MW ± SD; \*§ p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NG\_mHH+H (n=7) bzw. aIUWR\_mHH+H (n=7) und NG\_SV(n=8) bzw. aIUWR\_SV (n=7); § zwischen NG\_mHH+H bzw. aIUWR\_mHH+H)

Der Magen-Darmtrakt der mHH+H-Tiere (Tab. 3.13) zeigte während der Hypoxiephase eine ausgeprägte Reduktion der Durchblutung im Vergleich zur SV-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Die Durchblutungsreduktion im Magen-Darmtrakt am Ende der Hypoxiephase lag bei den NG\_mHH+H-Tieren zwischen 28% und 62% im Vergleich zum Ausgangszustand, bei den aIUWR\_mHH+H-Tieren zwischen 26% und 48%. Nach 30minütiger Erholungsphase fand sich bei Magen, Duodenum, Jejunum und Ileum ein deutlicher Wiederanstieg der Durchblutung in beiden mHH+H-Gruppen auf ca. 70-75% des Ausgangsniveaus. Die Kolondurchblutung von aIUWR\_mHH+H- bzw. NG\_mHH+H-Tieren stieg nach 30minütiger Erholungsphase ca. 14% bzw. 25% über Ausgangsniveau. Nach 180minütiger Erholungsphase zeigten alle Darmregionen einen nochmaligen Abfall der Durchblutung, der bei den NG\_mHH+H-Tieren (ca. 49% des Ausgangsniveaus) stärker ausgeprägt war als bei den aIUWR\_mHH+H-Tieren (ca. 67% des Ausgangsniveaus). Auch das Mesenterium zeigte in der Hypoxiephase eine deutliche Durchblutungsreduktion bei NG\_mHH+H- bzw. aIUWR\_mHH+H-Tieren auf ca. 40% bzw. 60% im Vergleich zum Ausgangsniveau. In der Erholungsphase kam es zu keinem wesentlichen Wiederanstieg der Durchblutung, so dass zum Versuchsende bei NG\_mHH+H- bzw. aIUWR\_mHH+H-Tieren ca. 48% bzw. 63% des Ausgangsniveau erreicht wurden.

### 3.4.3 Einfluss einer aIUWR auf das Sauerstoffangebot im Splanchnikusgebiet bei moderater hyperkapnischer Hypoxie und Hyperthermie



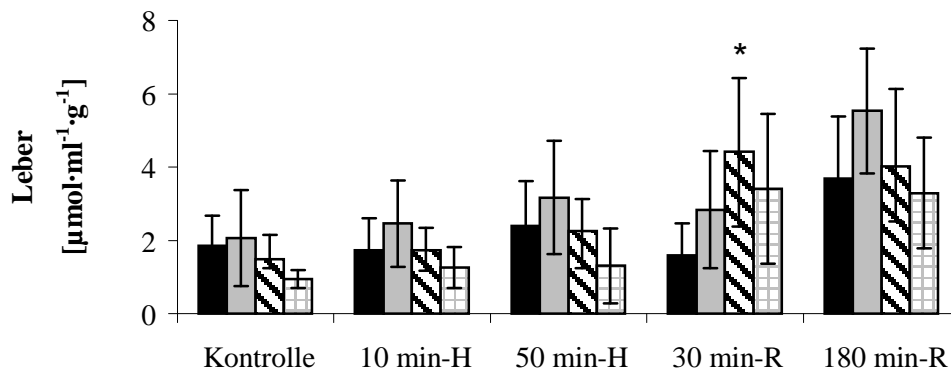


Abb.3.7: Vergleich des Sauerstoffangebotes von Pankreas, Milz und Leber (schwarze Säulen: NW\_SV (n=8); graue Säulen: aIUWR\_SV (n=7); schwarz-weiße Säulen: NW\_mHH+H (n=7); karierte Säulen: aIUWR\_mHH+H (n=7); \* + § p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NW\_mHH+H bzw. aIUWR\_mHH+H und NW\_SV bzw. aIUWR\_SV; + zwischen NW\_SV und aIUWR\_SV; § zwischen NW\_mHH+H und aIUWR\_mHH+H)

Das Sauerstoffangebot des Pankreas (Abb. 3.7) fiel bei den mHH+H-Tieren gegenüber der SV-Gruppe (p<0,05) bereits in der frühen Hypoxiephase auf ca. 20% des Ausgangswertes ab. Nach Wiederanstieg in der frühen Erholungsphase sank das Sauerstoffangebot bei den NG\_mHH+H-Tieren zum Versuchsende nochmals gering auf ca. 61% des Ausgangsniveaus ab. Das Sauerstoffangebot der Milz (Abb. 3.7) zeigte im Vergleich zur SV-Gruppe in der Hypoxiephase bei den mHH+H-Tieren eine deutliche Reduktion gegenüber der SV-Gruppe (p<0,05) auf ca. 6% im Vergleich zum Ausgangsniveau. In der Erholungsphase stieg das Sauerstoffangebot wieder an und erreichte zum Versuchsende in beiden mHH+H-Gruppen ca. 30% des Ausgangswertes. Die Leber (Abb. 3.7) zeigte in der Hypoxiephase einen Anstieg des Sauerstoffangebotes in beiden mHH+H-Gruppen bis auf ca. das 1,5-fache des Ausgangsniveaus. In der Erholungsphase kam es zu einem weiteren Anstieg des Sauerstoffangebotes. Zum Versuchsende erreichten die NG\_mHH+H- bzw. aIUWR\_mHH+H-Tieren ca. das 2,7- bzw. 3,5-fache des Ausgangsniveaus.

Tab.3.14: Sauerstoffangebot des Magen-Darmtraktes (in  $\mu\text{mol}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ )

	NG_SV	aIUWR_SV	NG_sHH	aIUWR_sHH
<b>Magen</b>				
Kontrolle	5,00 ± 1,20	3,12 ± 0,54+	5,62 ± 1,84	4,23 ± 0,72
10 min - H	4,01 ± 1,20	2,85 ± 0,55+	0,99 ± 0,30*	0,58 ± 0,32*
50 min - H	4,58 ± 1,25	3,03 ± 1,05+	0,70 ± 0,22*	0,60 ± 0,35*
30 min - R	4,15 ± 1,46	2,86 ± 0,81	3,14 ± 0,94	2,00 ± 1,10
180 min - R	2,74 ± 0,75	2,16 ± 1,02	1,96 ± 0,51	1,98 ± 0,51

	NG_SV	aIUWR_SV	NG_sHH	aIUWR_sHH
<b>Duodenum</b>				
Kontrolle	13,03 ± 3,31	9,22 ± 3,23	12,07 ± 4,25	9,84 ± 3,68
10 min - H	10,41 ± 1,80	6,87 ± 2,18+	2,33 ± 0,77*	1,73 ± 0,78*
50 min - H	12,56 ± 3,02	6,62 ± 1,44+	1,78 ± 0,81*	1,27 ± 0,83*
30 min - R	10,44 ± 3,37	6,12 ± 1,75	8,46 ± 3,23	4,91 ± 2,61
180 min - R	8,38 ± 2,04	4,78 ± 2,13	4,61 ± 1,95*	3,91 ± 0,99
<b>Jejunum</b>				
Kontrolle	9,90 ± 2,37	7,95 ± 3,25	10,00 ± 3,25	9,39 ± 2,44
10 min - H	8,43 ± 1,00	6,58 ± 2,62	2,31 ± 1,00*	1,95 ± 0,98*
50 min - H	10,69 ± 2,40	6,60 ± 2,71+	2,17 ± 1,27*	1,16 ± 0,43*
30 min - R	8,56 ± 3,09	6,18 ± 2,42	7,23 ± 2,70	6,15 ± 3,81
180 min - R	7,16 ± 2,94	5,22 ± 3,68	4,63 ± 1,84	5,79 ± 2,63
<b>Ileum</b>				
Kontrolle	6,24 ± 1,11	6,40 ± 1,23	8,15 ± 3,00	7,38 ± 2,73
10 min - H	5,62 ± 1,12	5,64 ± 1,74	1,73 ± 0,57*	1,34 ± 0,69*
50 min - H	6,77 ± 1,86	5,02 ± 1,79	1,26 ± 0,51*	0,97 ± 0,23*
30 min - R	6,23 ± 2,62	4,55 ± 1,60	4,65 ± 1,63	5,10 ± 2,62
180 min - R	4,52 ± 1,68	4,74 ± 2,85	2,74 ± 1,00	4,55 ± 1,55
<b>Kolon</b>				
Kontrolle	4,39 ± 1,56	3,52 ± 1,32	6,19 ± 2,03	4,69 ± 0,90
10 min - H	4,06 ± 1,56	3,13 ± 1,23	1,56 ± 0,26*	1,19 ± 0,57*
50 min - H	4,87 ± 1,26	3,63 ± 1,51	1,46 ± 0,67*	1,10 ± 0,78*
30 min - R	4,35 ± 1,56	3,53 ± 1,58	6,36 ± 1,96	5,23 ± 3,43
180 min - R	4,13 ± 1,21	2,95 ± 1,66	3,97 ± 1,90	4,25 ± 1,48
<b>Mesenterium</b>				
Kontrolle	0,97 ± 0,21	1,00 ± 0,38	2,69 ± 1,81	0,75 ± 0,14
10 min - H	1,07 ± 0,25	0,90 ± 0,45	0,60 ± 0,32*	0,23 ± 0,07*
50 min - H	1,51 ± 0,42	0,77 ± 0,24+	0,49 ± 0,33*	0,25 ± 0,14*
30 min - R	1,18 ± 0,55	0,97 ± 0,38	0,99 ± 0,43	0,52 ± 0,29
180 min - R	0,59 ± 0,37	0,47 ± 0,24	1,02 ± 0,81	0,54 ± 0,11

(MW ± SD; \* + p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NG\_mHH+H (n=7) bzw. aIUWR\_mHH+H (n=7) und NG\_SV(n=8) bzw. aIUWR\_SV (n=7); + zwischen NG\_SV und aIUWR\_SV)

Der Magen-Darmtrakt der mHH+H-Tiere (Tab. 3.14) zeigte im Vergleich zur SV-Gruppe während der Hypoxiephase eine ausgeprägte Reduktion des Sauerstoffangebotes (p<0,05). Das Sauerstoffangebot lag am Ende der Hypoxiephase in beiden Gruppen zwischen 12% und 24% im Vergleich zum Ausgangszustand. Nach 30minütiger Erho-

lungsphase fand sich bei Magen, Duodenum, Jejunum und Ileum ein deutlicher Wiederanstieg des Sauerstoffangebotes in beiden mHH+H-Gruppen auf ca. 70% des Ausgangsniveaus. Das Sauerstoffangebot des Kolons stieg nach 30minütiger Erholungsphase bei den NG\_mHH+H- bzw. aIUWR\_mHH+H-Tieren ca. 3% bzw. 12% über Ausgangsniveau. Zum Versuchsende zeigten beide mHH+H-Gruppen in allen Darmregionen einen nochmaligen Abfall des Sauerstoffangebotes, der bei den NG\_mHH+H-Tieren (ca. 43% des Ausgangsniveaus) stärker ausgeprägt war, als bei den aIUWR\_mHH+H-Tieren (ca. 60% des Ausgangsniveaus). Auch das Sauerstoffangebot des Mesenteriums fiel in der Hypoxiephase signifikant gegenüber der SV-Gruppe ( $p < 0,05$ ) bei den NG\_mHH+H- bzw. aIUWR\_mHH+H-Tieren auf ca. 18% bzw. 34% des Ausgangswertes ab. Nach Wiederanstieg des Sauerstoffangebotes in der Erholungsphase erreichten zum Versuchsende die NG\_mHH+H-Tiere ca. 38%, die aIUWR\_mHH+H-Tiere ca. 72% des Ausgangswertes.

### 3.4.4 Einfluss einer aIUWR auf den Gefäßwiderstand im Splanchnikusgebiet bei moderater hyperkapnischer Hypoxie und Hyperthermie

Tab.3.15: Gefäßwiderstand des Magen-Darmtraktes ( $\text{mmHg} \cdot \text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ )

	NG_SV	aIUWR_SV	NG_mHH+H	aIUWR_mHH+H
<b>Pankreas</b>				
Kontrolle	$60 \pm 17$	$86 \pm 26$	$61 \pm 30$	$77 \pm 32$
10 min - H	$61 \pm 14$	$85 \pm 34$	$158 \pm 96$	$284 \pm 168^*$
50 min - H	$50 \pm 15$	$92 \pm 34$	$186 \pm 139^*$	$248 \pm 115^*$
30 min - R	$66 \pm 19$	$67 \pm 13$	$77 \pm 55$	$210 \pm 209$
180 min - R	$58 \pm 13$	$79 \pm 13$	$74 \pm 36$	$83 \pm 39$
<b>Milz</b>				
Kontrolle	$5 \pm 1$	$6 \pm 1$	$7 \pm 2$	$7 \pm 4$
10 min - H	$5 \pm 1$	$5 \pm 1$	$44 \pm 25^*$	$52 \pm 30^*$
50 min - H	$5 \pm 1$	$6 \pm 2$	$99 \pm 78^*$	$97 \pm 71^*$
30 min - R	$10 \pm 6$	$8 \pm 3$	$28 \pm 20$	$173 \pm 253$
180 min - R	$7 \pm 2$	$16 \pm 10$	$31 \pm 29$	$68 \pm 76$
<b>Leber</b>				
Kontrolle	$201 \pm 90$	$217 \pm 115$	$223 \pm 106$	$343 \pm 95$
10 min - H	$227 \pm 119$	$169 \pm 115$	$136 \pm 85$	$149 \pm 61$
50 min - H	$193 \pm 110$	$98 \pm 36$	$123 \pm 61$	$243 \pm 162$
30 min - R	$277 \pm 166$	$158 \pm 108$	$75 \pm 31^*$	$92 \pm 67$
180 min - R	$149 \pm 79$	$46 \pm 12^+$	$85 \pm 39$	$66 \pm 9$

	NG_SV	aIUWR_SV	NG_mHH+H	aIUWR_mHH+H
<b>Magen</b>				
Kontrolle	86 ± 20	102 ± 35	79 ± 29	74 ± 15
10 min - H	116 ± 47	113 ± 15	230 ± 131	283 ± 149*
50 min - H	89 ± 5	110 ± 37	317 ± 139*	359 ± 206*
30 min - R	125 ± 48	111 ± 24	99 ± 44	193 ± 154
180 min - R	124 ± 29	148 ± 66	141 ± 70	120 ± 52
<b>Duodenum</b>				
Kontrolle	33 ± 6	35 ± 14	37 ± 15	35 ± 12
10 min - H	39 ± 14	50 ± 16	78 ± 36	112 ± 44*
50 min - H	32 ± 5	49 ± 14	144 ± 91	206 ± 134*
30 min - R	43 ± 9	53 ± 15	39 ± 21	71 ± 51
180 min - R	49 ± 16	64 ± 23	64 ± 32	53 ± 28
<b>Jejunum</b>				
Kontrolle	43 ± 10	49 ± 22	44 ± 13	35 ± 10
10 min - H	47 ± 9	56 ± 26	97 ± 49*	101 ± 34
50 min - H	40 ± 8	54 ± 23	139 ± 69*	154 ± 83*
30 min - R	60 ± 23	56 ± 22	46 ± 26	44 ± 20
180 min - R	50 ± 18	74 ± 42	63 ± 33	42 ± 16
<b>Ileum</b>				
Kontrolle	67 ± 11	41 ± 12	48 ± 12	47 ± 19
10 min - H	79 ± 25	63 ± 29	130 ± 69	149 ± 57*
50 min - H	67 ± 26	50 ± 18	182 ± 83*	182 ± 66*
30 min - R	84 ± 32	76 ± 34	72 ± 39	46 ± 15
180 min - R	101 ± 69	75 ± 41	104 ± 58	51 ± 15
<b>Kolon</b>				
Kontrolle	104 ± 35	110 ± 54	74 ± 33	64 ± 26
10 min - H	107 ± 51	124 ± 78	155 ± 30	165 ± 63
50 min - H	84 ± 29	85 ± 32	139 ± 64	237 ± 144*
30 min - R	119 ± 44	104 ± 50	49 ± 20*	54 ± 38
180 min - R	86 ± 25	109 ± 44	82 ± 29	54 ± 10*
<b>Mesenterium</b>				
Kontrolle	419 ± 149	374 ± 136	263 ± 243	403 ± 175
10 min - H	419 ± 132	416 ± 174	333 ± 223*	932 ± 359*
50 min - H	268 ± 49	395 ± 183	735 ± 530	1058 ± 810
30 min - R	400 ± 136	351 ± 133	303 ± 191	780 ± 643
180 min - R	836 ± 430	707 ± 360	511 ± 413	437 ± 163

(MW ± SD; \* + p<0,05; signifikante Unterschiede: \* zwischen NG\_mHH+H (n=7) bzw. aI-UWR\_mHH+H (n=7) und NG\_SV(n=8) bzw. aIUWR\_SV (n=7); + zwischen NG\_SV und aI-UWR\_SV)

In der Hypoxiephase war der Gefäßwiderstand des Pankreas (Tab. 3.15) bei den mHH+H-Tieren gegenüber Ausgangsniveau 3-fach und gegenüber der SV-Gruppe 3-fach erhöht ( $p < 0,05$ ). Zum Versuchsende war der Gefäßwiderstand in beiden mHH+H-Gruppen nur noch gering gegenüber Ausgangsniveau erhöht. Der Gefäßwiderstand der Milz (Tab. 3.15) stieg in der Hypoxiephase bei den mHH+H-Tieren gegenüber der SV-Gruppe auf ca. das 16 – 20-fache an ( $p < 0,05$ ) und auf ca. das 13 – 15-fache des Ausgangswertes. Zum Versuchsende fiel der Gefäßwiderstand wieder ab, blieb aber bei den NG\_mHH+H-Tieren um ca. das 5-fache und bei den aIUWR\_mHH+H-Tieren um ca. das 9-fache gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht. NG\_mHH+H- und aIUWR\_mHH+H-Tiere zeigten während der Hypoxiephase einen Abfall des Gefäßwiderstandes in der Leber (Tab. 3.15) auf ca. 55% bzw. 71% des Ausgangsniveaus. In der Erholungsphase sank der Gefäßwiderstand in der Leber weiter ab und erreichte bei den NG\_mHH+H- bzw. aIUWR\_mHH+H-Tieren zum Versuchsende ca. 38% bzw. 19% des Ausgangsniveaus.

Der Magen-Darmtrakt der mHH+H-Tiere (Tab. 3.15) zeigte im Vergleich zur SV-Gruppe während der Hypoxiephase einen ausgeprägten Anstieg des Gefäßwiderstandes ( $p < 0,05$ ), der bei den aIUWR\_mHH+H-Tieren (ca. das 3,7- bis 6-fache des Ausgangsniveaus) stärker ausgeprägt war als bei den NG\_mHH+H-Tieren (ca. das 1,9- bis 4-fache des Ausgangsniveaus). In der frühen Erholungsphase kam es zu einem deutlichen Abfall des Gefäßwiderstandes, wobei das Kolon zu diesem Zeitpunkt einen Gefäßwiderstand unterhalb des Ausgangsniveaus (NG\_mHH+H- bzw. aIUWR\_mHH+H-Tiere ca. 66% bzw. 85% des Ausgangsniveaus) zeigte. Während der Gefäßwiderstand der aIUWR\_mHH+H-Tiere zum Versuchsende weiter abfiel bzw. konstant blieb, zeigten alle Darmregionen der NG\_mHH+H-Tiere einen erneuten Anstieg des Gefäßwiderstandes (1,1 – 2,2-fache des Ausgangsniveaus).

Auch das Mesenterium der mHH+H-Tiere (Tab. 3.15) zeigte im Vergleich zur SV-Gruppe während der Hypoxiephase einen ausgeprägten Anstieg des Gefäßwiderstandes ( $p < 0,05$ ), der ca. das 2,7-fache des Ausgangsniveaus erreichte. Nach Abfall des Gefäßwiderstandes in der frühen Erholungsphase zeigten die NG\_mHH+H-Tiere zum Versuchsende nochmals einen Anstieg bis auf ca. das 1,9-fache des Ausgangswertes, während die aIUWR\_mHH+H-Tiere etwa Ausgangsniveau erreichten.

#### **3.4.5 Zusätzlicher Einfluß einer Hyperthermie auf laborchemische Parameter bei experimenteller moderater Hypoxie**

Tab. 3.16: Relative Katecholaminwerte bei moderater Hypoxie mit und ohne Hyperthermie

	NG_mHH	aIUWR_mHH	NG_mHH+H	aIUWR_mHH+H
<b>Adrenalin [pg * ml<sup>-1</sup>]</b>				
Kontrolle	1,0	1,0	1,0	1,0
10 min - H	5,1	9,0&	5,5	23,7
50 min - H	7,1	10,9&	5,3	69,6
30 min - R	2,1	2,7	2,4	14,1
180 min - R	2,2	2,9	2,9	14,5
<b>Noradrenalin [pg * ml<sup>-1</sup>]</b>				
Kontrolle	1,0	1,0	1,0	1,0
10 min - H	5,9	20,3&	8,1	19,2
50 min - H	7,8	31,1&	6,2	43,2&
30 min - R	2,1	3,3	1,9	13,0
180 min - R	2,4	2,8&	2,5	6,7
<b>Dopamin [pg * ml<sup>-1</sup>]</b>				
Kontrolle	1,0	1,0	1,0	1,0
10 min - H	4,3	1,1	1,9	2,7
50 min - H	4,8	2,5	2,2	8,4
30 min - R	2,5	0,3	0,9	3,5
180 min - R	6,0	0,3	0,7	2,7

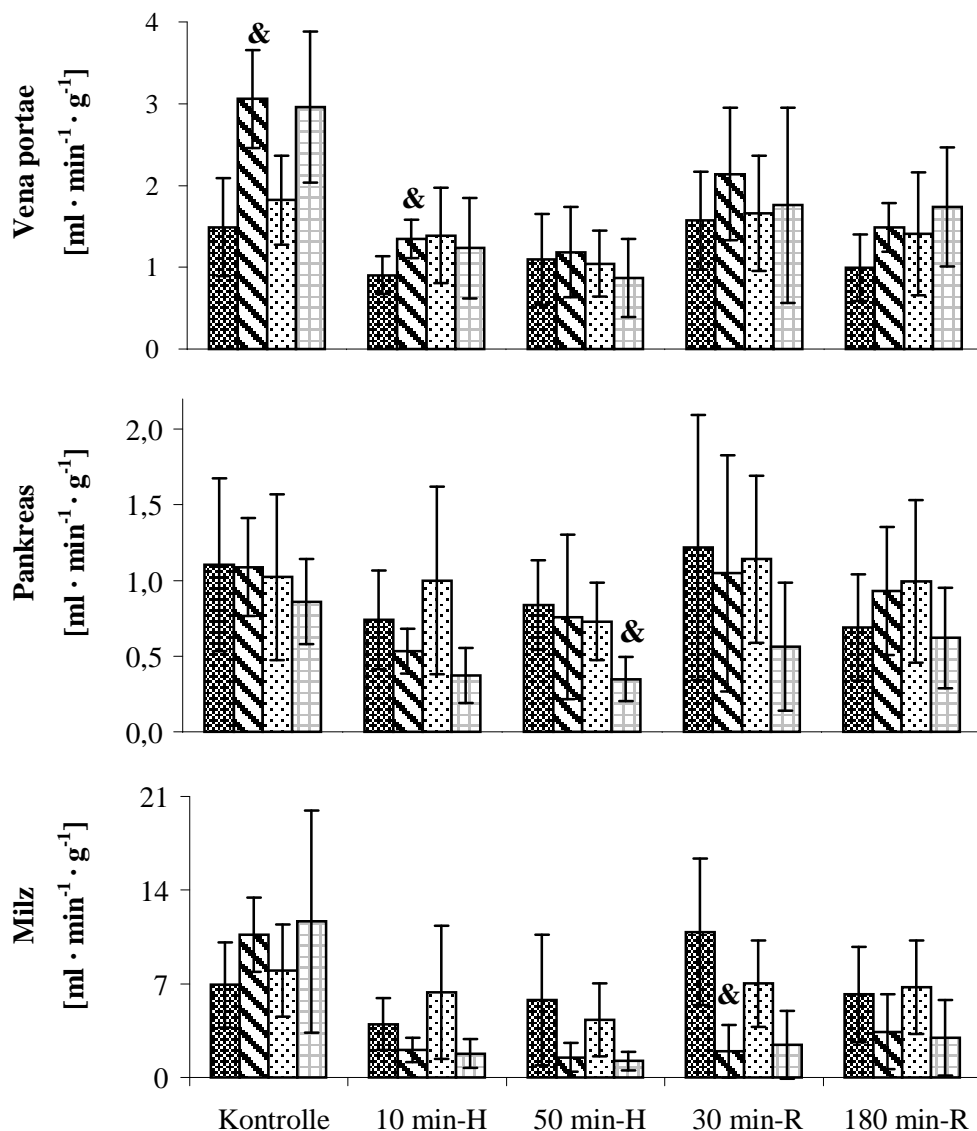
(Relativwerte der Katecholamine bezogen auf den Ausgangswert, der gleich „1“ gesetzt wurde; & (p<0,05) kennzeichnet signifikante Unterschiede der Absolutwerte zwischen NG- bzw. aIUWR-Tieren mit (NG\_mHH+H, n=7; aIUWR\_mHH+H, n=7) und ohne Hyperthermie (NG\_mHH, n=7; aIUWR\_mHH, n=7))

Es fand sich bei zusätzlicher Hyperthermie, sowohl bei den NG- als auch aIUWR-Ferkeln, ein stärkerer Anstieg von Adrenalin- und Noradrenalinwerten in der Hypoxiephase (Tab. 3.16). Ferner war bei zusätzlicher Hyperthermie in der Erholungsphase ein langsamerer Abfall der Katecholaminkonzentration mit höheren Werten zum Versuchsende nachweisbar. So waren die relativen Adrenalinkonzentrationen der NG\_mHH+H- bzw. aIUWR\_mHH+H-Tiere am Ende der Hypoxiephase ca. 1,5-fach bzw. 13-fach höher als die der entsprechenden Normothermietiere. Zum Versuchsende waren sie gegenüber der Normothermiegruppe noch um das 1,3-fache (NG\_mHH+H-Tiere) bzw. 5-fache (aIUWR\_mHH+H-Tiere) höher. Die Noradrenalinkonzentration der NG\_mHH+H- bzw. aIUWR\_mHH+H-Tiere war am Ende der Hypoxiephase ca. 4-fach bzw. 7-fach höher als die der entsprechenden Normothermietiere. Zum Versuchsende waren sie gegenüber der Normothermiegruppe noch um das 1,2-fache (NG\_mHH+H-Tiere) bzw. 2,7-fache (aIUWR\_mHH+H-Tiere) erhöht.



Aufgrund der vorgegebenen Versuchsbedingungen ergaben sich für  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$  und Sauerstoffsättigung zwischen den Hyperthermie- und den entsprechenden Normothermieten keine Unterschiede. Es fand sich ein gering niedrigerer pH-Wert bei den Hyperthermieten (ca. 1,3%) gegenüber den Normothermieten, der signifikant war ( $p < 0,05$ ). Basenexzeß und Hämoglobinwert zeigten keine Unterschiede. Gegenüber der entsprechenden Normothermiegruppe war zum Versuchsende bei den aUWR\_mHH+H-Tieren die arterielle Plasmaglukose erhöht und nach 30minütiger Erholungsphase bei den NG\_mHH+H-Tiere das arterielle Plasmalaktat erhöht ( $p < 0,05$ ).

### 3.4.6 Zusätzlicher Einfluß einer Hyperthermie auf Durchblutung, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand bei experimenteller moderater Hypoxie



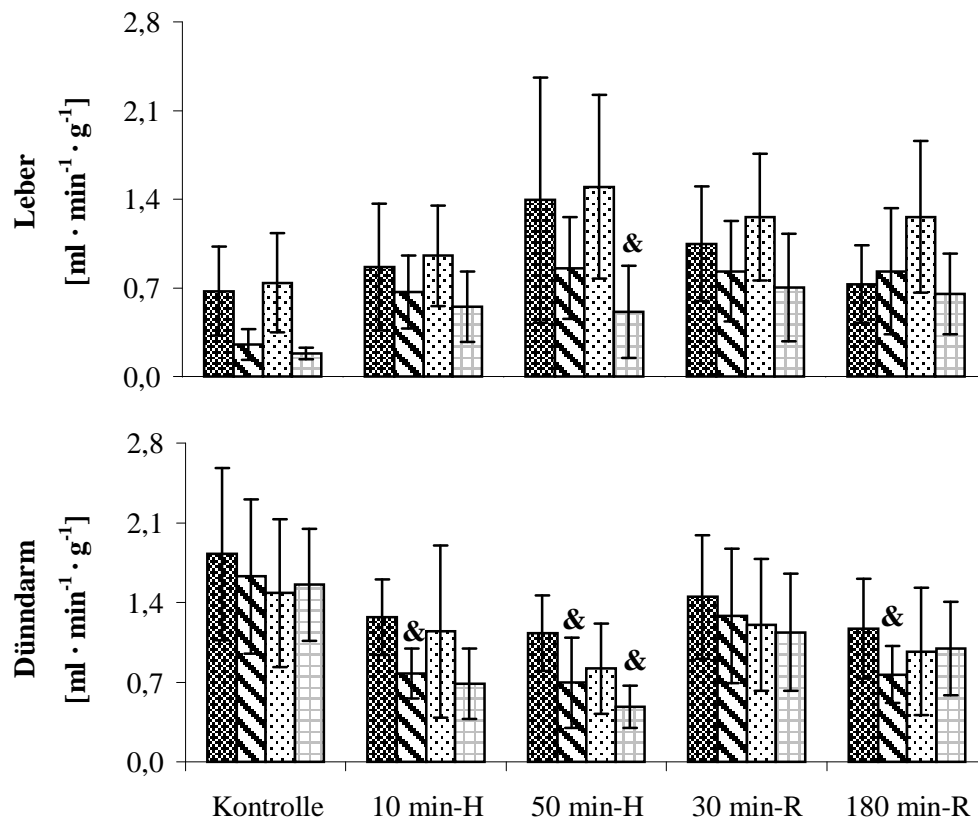
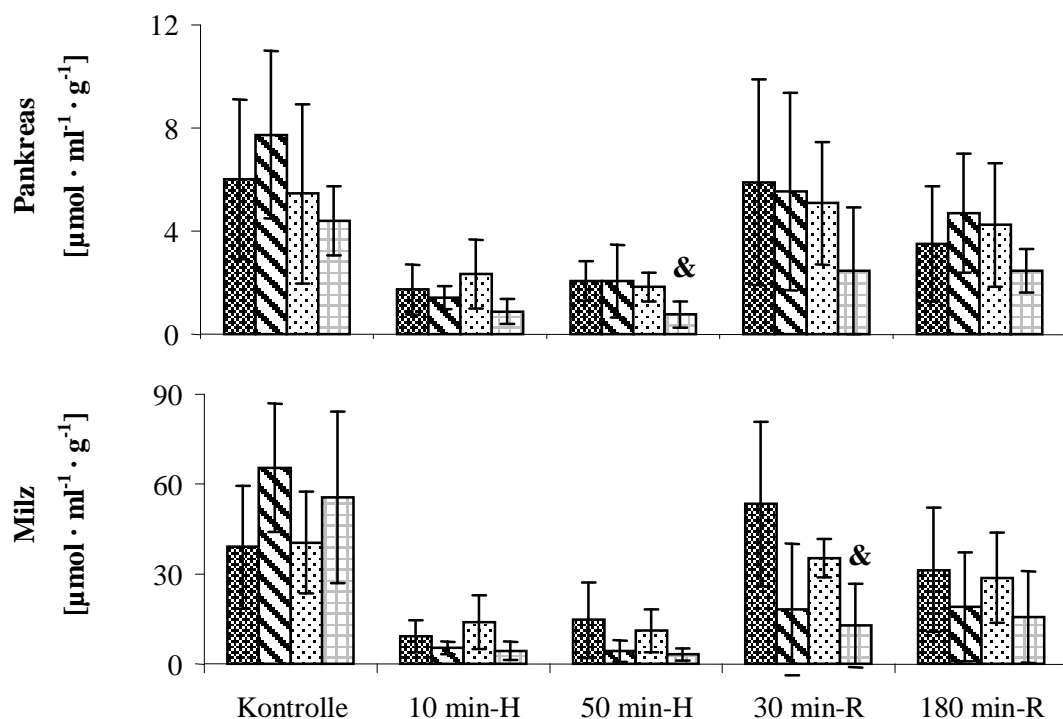


Abb.3.8: Vergleich der Durchblutung von Vena portae, Pankreas, Milz, Leber und Dünndarm zwischen NG- bzw. aIUWR-Tieren mit moderater Hypoxie und Normothermie (schwarz-schraffierte Säule: NG\_mHH (n=7); gepunktete Säule: aIUWR\_mHH (n=7)) und NG- bzw. aIUWR-Tieren mit moderater Hypoxie und Hyperthermie (schwarz-weiße Säule: NG\_mHH+H (n=7); karierte Säule: aIUWR\_mHH+H (n=7); & p<0,05; & kennzeichnet signifikante Unterschiede zwischen NG-Tieren mit und ohne Hyperthermie sowie zwischen aIUWR-Tieren mit und ohne Hyperthermie).

Die Durchblutung der Vena portae (Abb. 3.8) fiel in der Hypoxiephase im Vergleich zum Ausgangsniveau bei den Hyperthermientieren stärker ab (NG\_mHH+H-Tiere ca. 39%; aIUWR\_mHH+H-Tiere ca. 29%) als bei den Normothermientieren (ca. 58%). Nach Wiederanstieg der Durchblutung in der Erholungsphase wurde zum Versuchsende das Ausgangsniveau in allen Behandlungsgruppen nicht wieder erreicht. Die Durchblutung des Pankreas (Abb. 3.8) zeigte zwischen den normalgewichtigen mHH- und mHH+H-Tieren keine wesentlichen Unterschiede. Die aIUWR\_mHH+H-Tiere zeigten einen deutlich stärkeren Abfall der Durchblutung in der Hypoxiephase (40% des Ausgangsniveaus) als die aIUWR\_mHH-Tiere (70% des Ausgangsniveaus, p<0,05). Während die Durchblutung bei den aIUWR\_mHH-Tieren zum Versuchsende wieder Ausgangsniveau erreichte, blieb sie bei den aIUWR\_mHH+H-Tieren auf ca. 70% des Ausgangsniveaus reduziert. Die Milzdurchblutung (Abb. 3.8) fiel in der Hypoxiephase bei den NG\_mHH+H-Tieren deutlich stärker ab (14% des Ausgangsniveaus) als bei den

NG\_mHH-Tieren (55% des Ausgangsniveaus) und blieb auch in der Erholungsphase ( $p<0,05$ ) und zum Versuchsende gegenüber den NG\_mHH-Tieren erniedrigt. Auch die aIUWR\_mHH+H-Tiere zeigten in der Hypoxie- und Erholungsphase deutlich niedrigere Durchblutungswerte als die aIUWR\_mHH-Tiere (zwischen 28% und 44% im Vergleich mit den aIUWR\_mHH-Tieren).

Die NG\_mHH+H-Tiere zeigten zu allen Meßzeitpunkten (Ausnahme Versuchsende) eine niedrigere Leberdurchblutung (zwischen 38% und 79%) als die NG\_mHH-Tiere (Abb. 3.8), wobei der Anstieg der Durchblutung im Vergleich zum Ausgangsniveau zu allen Meßzeitpunkten bei den NG\_mHH+H-Tieren (2,6- bis 3,3fach) höher war als bei den NG\_mHH-Tieren (1,3- bis 2,1-fach). Auch die aIUWR\_mHH+H-Tiere zeigten in der Hypoxie- ( $p<0,05$ ) und Erholungsphase deutlich niedrigere Durchblutungswerte (zwischen 25% und 58%) als die aIUWR\_mHH-Tiere und boten einen stärkeren Durchblutungsanstieg im Vergleich zum Ausgangsniveau als die aIUWR\_mHH-Tiere. Die Dünndarmdurchblutung (Abb. 3.8) der NG\_mHH+H-Tiere fiel in der Hypoxiephase deutlich stärker ab (ca. 43% des Ausgangsniveaus) als bei den NG\_mHH-Tieren (ca. 62% des Ausgangsniveaus) ( $p<0,05$ ) und blieb auch am Versuchsende gegenüber den NG\_mHH-Tieren erniedrigt ( $p<0,05$ ). Die aIUWR\_mHH+H-Tiere zeigten in der Hypoxiephase gegenüber den aIUWR\_mHH-Tieren ebenfalls eine stärkere Durchblutungs-einschränkung ( $p<0,05$ ); in der Erholungsphase fanden sich keine relevanten Unterschiede.



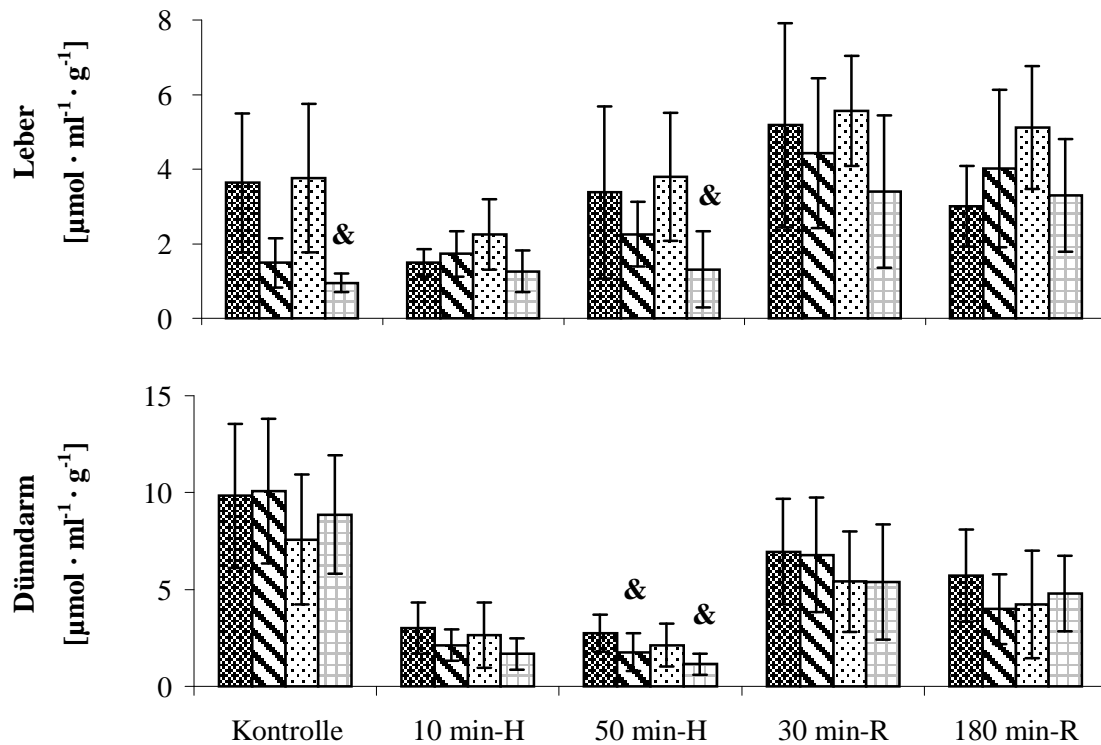
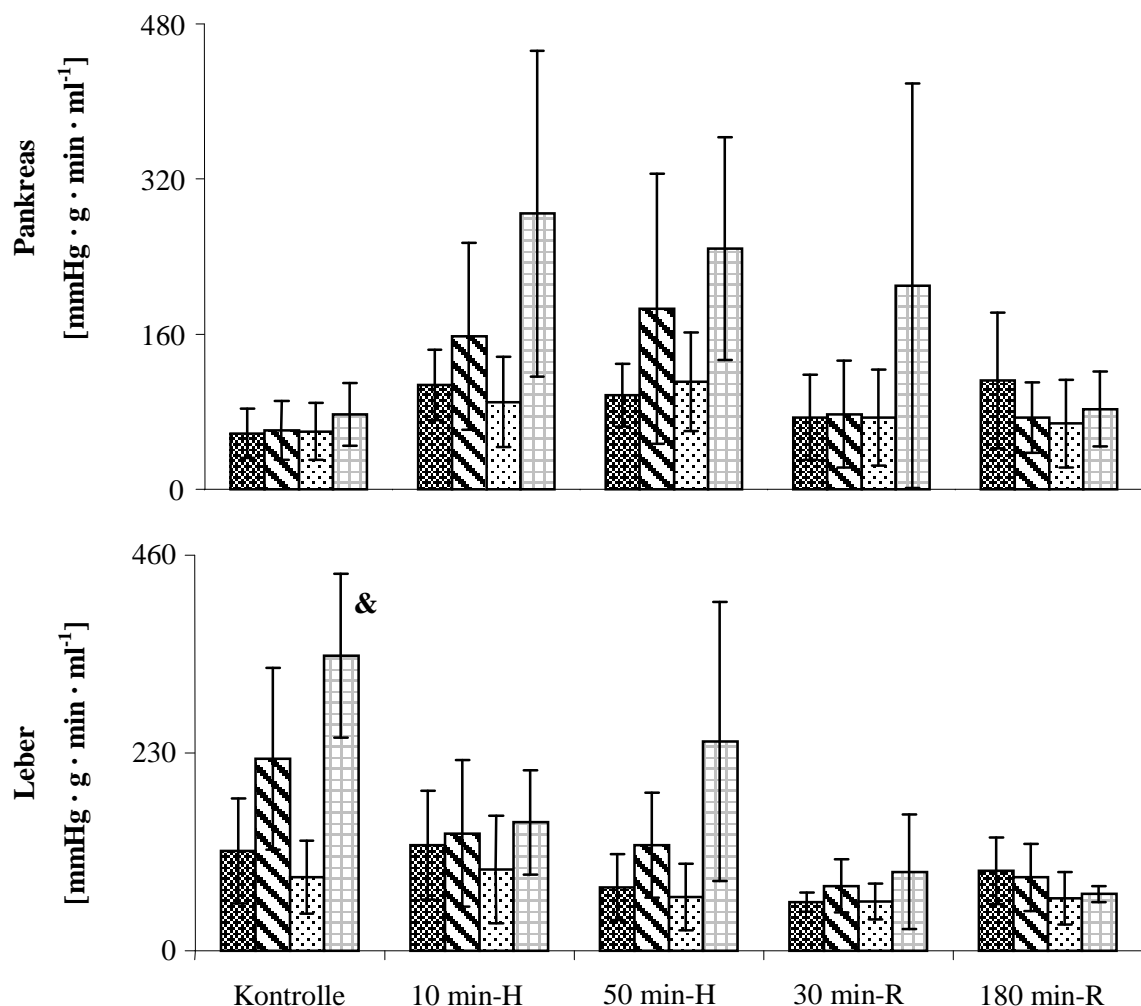


Abb.3.9: Vergleich des Sauerstoffangebotes von Pankreas, Milz, Leber und Dünndarm zwischen NG- bzw. aIUWR-Tieren mit moderater Hypoxie und Normothermie (schwarz-schraffierte Säule: NG\_mHH (n=7); gepunktete Säule: aIUWR\_mHH (n=7)) und NG- bzw. aIUWR-Tieren mit moderater Hypoxie und Hyperthermie (schwarz-weiße Säule: NG\_mHH+H (n=7); karierte Säule: aIUWR\_mHH+H (n=7); & p<0,05; & kennzeichnet signifikante Unterschiede zwischen NG-Tieren mit und ohne Hyperthermie sowie zwischen aIUWR-Tieren mit und ohne Hyperthermie).

Das Sauerstoffangebot des Pankreas (Abb. 3.9) der NG\_mHH- und NG\_mHH+H-Tiere zeigte in der Hypoxiephase, bezogen auf Ausgangsniveau, einen Abfall auf ca. 30% und einen Wiederanstieg in der Erholungsphase auf ca. 60% des Ausgangsniveaus ohne relevante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die aIUWR\_mHH+H-Tiere zeigten in der Hypoxiephase, bezogen auf Ausgangsniveau, einen deutlich stärkeren Abfall des Sauerstoffangebotes (ca. 18%) als die aIUWR\_mHH-Tiere (ca. 34%) (p<0,05). Nach Wiederanstieg in der Erholungsphase, erreichten die aIUWR\_mHH-Tiere zum Versuchsende ca. 78% des Ausgangsniveaus, die aIUWR\_mHH+H-Tiere nur ca. 56%. Bei NG\_mHH+H- und aIUWR\_mHH+H-Tieren fand sich in der Hypoxiephase ein stärkerer Abfall des Sauerstoffangebotes der Milz (Abb. 3.9) (ca.6% des Ausgangsniveaus) als bei den entsprechenden Normothermiegruppen (ca. 26% des Ausgangsniveaus). Auch in der Erholungsphase (p<0,05) bis zum Versuchsende blieb das Sauerstoffangebot der beiden Hyperthermiegruppen deutlich niedriger als in den Normothermiegruppen. Die NG\_mHH+H-Tiere zeigten zu allen Meßzeitpunkten (Ausnahme Versuchsende) ein niedrigeres Sauerstoffangebot der Leber (zwischen 41% und 95%) als die NG-

mHH-Tiere (Abb. 3.9). Das Sauerstoffangebot der NG\_mHH-Tiere stieg während des Versuches auf maximal das 1,4-fache des Ausgangsniveaus und erreichte zum Versuchsende wieder Ausgangsniveau. Bei den NG\_mHH+H-Tieren fand sich ein Anstieg des Sauerstoffangebotes bis auf ca. das 3-fache des Ausgangsniveaus in der frühen Erholungsphase. Auch die aIUWR\_mHH+H-Tiere zeigten in der Hypoxie- ( $p<0,05$ ) und Erholungsphase ein deutlich niedrigeres Sauerstoffangebot (zwischen 25% und 64%) als die aIUWR\_mHH-Tiere und boten einen stärkeren Anstieg im Vergleich zum Ausgangsniveau (bis auf das 3,6-fache) als die aIUWR\_mHH-Tiere (bis auf das 1,5-fache). Das Sauerstoffangebot des Dünndarmes (Abb. 3.9) der NG\_mHH+H-Tiere fiel in der Hypoxiephase stärker ab (ca. 17% des Ausgangsniveaus) als bei den NG\_mHH-Tieren (ca. 28% des Ausgangsniveaus) ( $p<0,05$ ) und blieb auch am Versuchsende gegenüber den NG\_mHH-Tieren erniedrigt. Die aIUWR\_mHH+H-Tiere zeigten in der Hypoxiephase gegenüber den aIUWR\_mHH-Tieren ebenfalls eine stärkere Einschränkung des Sauerstoffangebotes (13% bzw. 28% des Ausgangsniveaus) ( $p<0,05$ ). In der Erholungsphase fanden sich keine relevanten Unterschiede.



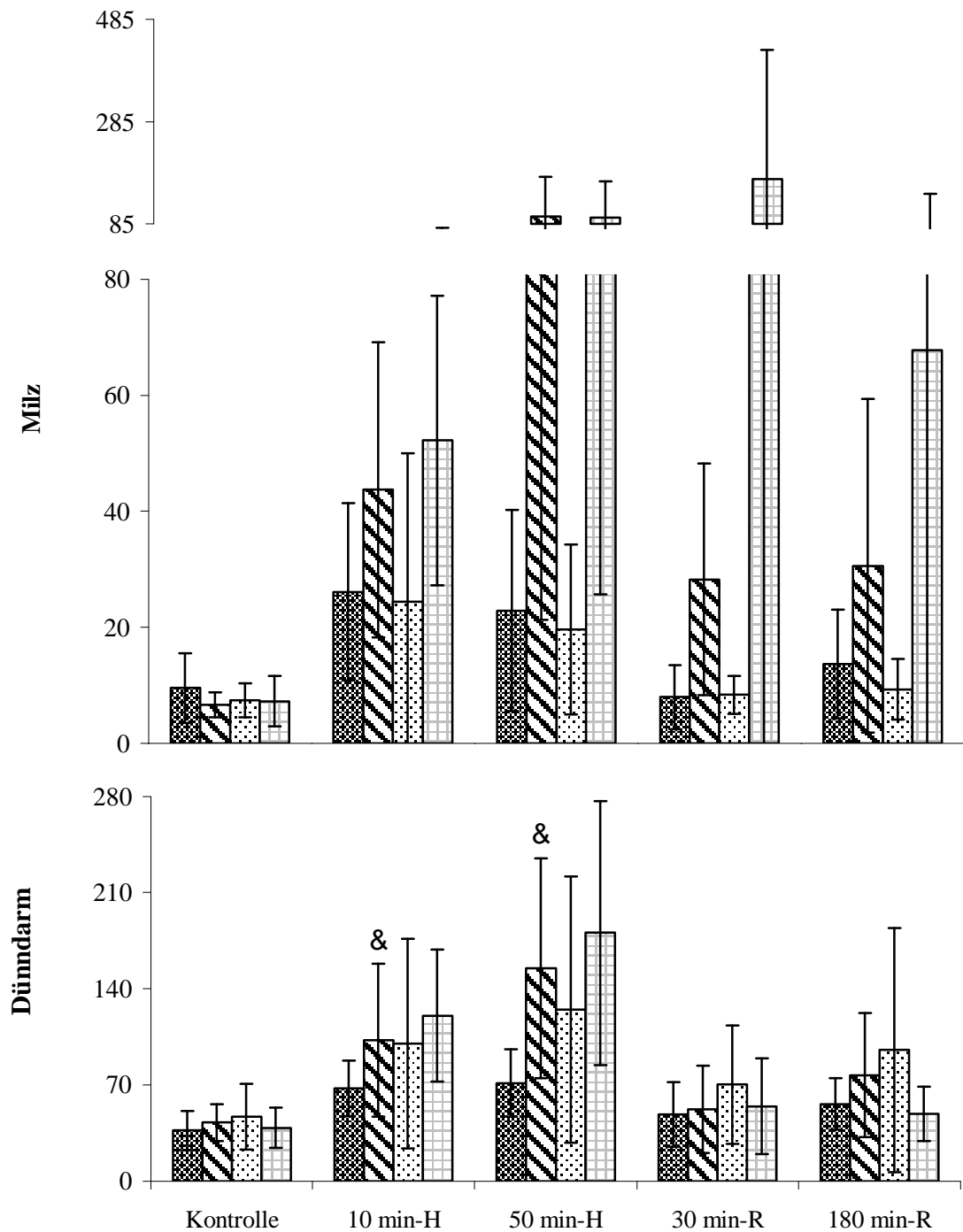


Abb.3.10: Vergleich des Gefäßwiderstandes (in  $\text{mmHg} \cdot \text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) von Pankreas, Leber, Milz und Dünndarm zwischen NG- bzw. aIUWR-Tieren mit moderater Hypoxie und Normothermie (schwarz-schraffierte Säule: NG\_mHH (n=7); gepunktete Säule: aIUWR\_mHH (n=7)) und NG- bzw. aIUWR-Tieren mit moderater Hypoxie und Hyperthermie (schwarz-weiße Säule: NG\_mHH+H (n=7); karierte Säule: aIUWR\_mHH+H (n=7)); &  $p < 0,05$ ; & kennzeichnet signifikante Unterschiede zwischen NG-Tieren mit und ohne Hyperthermie sowie zwischen aIUWR-Tieren mit und ohne Hyperthermie).

Der Gefäßwiderstand des Pankreas (Abb. 3.10) der NG\_mHH+H- und aIUWR\_mHH+H-Tiere stieg am Ende der Hypoxiephase auf ca. das 3-fache bezogen auf Ausgangsniveau an. In den beiden Normothermiegruppen war nur ein Anstieg

auf ca. das 1,3-fache zu verzeichnen. Zum Versuchsende war der Gefäßwiderstand in den Hyperthermie- und Normothermiegruppen nur noch gering gegenüber dem Ausgangsniveau erhöht. Der Gefäßwiderstand der Milz (Abb. 3.10) der NG\_mHH+H-Tiere stieg, bezogen auf Ausgangsniveau, in der Hypoxiephase auf ca. das 15-fache, bei den NG\_mHH-Tieren nur auf ca. das 3-fache. Auch war zum Versuchsende der Gefäßwiderstand der NG\_mHH+H-Tiere noch doppelt so hoch wie bei den NG\_mHH-Tieren. Bei den aUWR\_mHH+H-Tieren fand sich in der Hypoxiephase ein Anstieg des Gefäßwiderstandes auf ca. das 13-fache des Ausgangswertes, bei den aUWR\_mHH-Tieren auf ca. das 3,7-fache. Zum Versuchsende war der Gefäßwiderstand der aUWR\_mHH+H-Tiere ca. 4-fach gegenüber den aUWR\_mHH-Tieren erhöht. Der Gefäßwiderstand der Leber (Abb. 3.10) fiel bei den NG\_mHH+H- und NG\_mHH-Tieren am Ende der Hypoxiephase auf ca. 60% des Ausgangsniveaus. In der Erholungsphase fiel der Gefäßwiderstand der NG\_mHH+H-Tiere weiter ab und erreichte zum Versuchsende ca. 38% des Ausgangsniveaus, die NG\_mHH-Tiere erreichten ca. 80%. Die aUWR\_mHH-Tiere zeigten in der Hypoxiephase einen Abfall des Gefäßwiderstandes auf ca. 45% des Ausgangsniveaus und hielten dieses Niveau auch in der Erholungsphase bis zum Versuchsende. Die aUWR\_mHH+H-Tiere zeigten am Ende der Hypoxiephase einen Abfall des Gefäßwiderstandes auf ca. 71% des Ausgangsniveaus. In der Erholungsphase kam es zu einem weiteren Abfall bis auf ca. 19% zum Versuchsende.

Der Gefäßwiderstand des Dünndarmes (Abb. 3.10) stieg bei den NG\_mHH+H-Tieren in der Hypoxiephase bis auf ca. das 3,6-fache des Ausgangsniveaus und war damit mehr als doppelt so hoch wie bei den NG\_mHH-Tieren ( $p < 0,05$ ). In der Erholungsphase fiel der Gefäßwiderstand in beiden Gruppen wieder ab, blieb aber bei den NG\_mHH+H-Tieren gering höher als bei den NG\_mHH-Tieren. Die aUWR\_mHH+H-Tiere zeigten einen Anstieg des Gefäßwiderstandes in der Hypoxiephase bis auf ca. das 4,6-fache des Ausgangsniveaus, wobei am Ende der Hypoxiephase der Gefäßwiderstand gegenüber den aUWR\_mHH-Tieren ca. 1,5-fach erhöht war. Zum Versuchsende war der Gefäßwiderstand bei den aUWR\_mHH+H- bzw. aUWR\_mHH-Tieren gegenüber Ausgangsniveau noch ca. 1,3- bzw. 2-fach erhöht.

### 3.5 Trocken-Feuchtgewichtsverhältniss im Gastrointestinaltrakt

Entsprechend der im Kapitel „Material und Methoden“ gemachten Ausführungen wurde über die Bestimmung der Trocken-Feuchtgewichtsverhältnisse von Organproben aus Magen, Dünndarm und Kolon der Wasseranteil der Proben kalkuliert. Relevante Unter-

schiede zwischen den einzelnen Dünndarmregionen (Duodenum, Jejunum, Ileum) waren nicht nachweisbar. Im Vergleich mit dem Wasseranteil der Magenproben fand sich in allen untersuchten Gruppen im Dünndarm (0,7-2,3%; Ausnahme Dünndarm der aIUWR\_sHH-Tiere) und Kolon (2,3 - 4,8%) ein erhöhter Wasseranteil ( $p<0,05$ ). Im Vergleich mit der entsprechenden SV-Gruppe zeigten die mHH-Tiere (0,5-1,4%; Ausnahme Magen und Dünndarm der NG\_mHH+HH-Tiere) und sHH-Tiere (1,2-3,8%) einen höheren Gesamtwasseranteil in Magen, Dünndarm und Kolon. Der Wasseranteil des Magens der aIUWR\_sHH-Tiere war dabei signifikant gegenüber dem der aIUWR\_SV-Tiere erhöht ( $p<0,05$ ).

In Abbildung 3.12 ist der prozentuale Wasseranteil von Magen, Dünndarm und Kolon in den einzelnen Versuchsgruppen dargestellt.

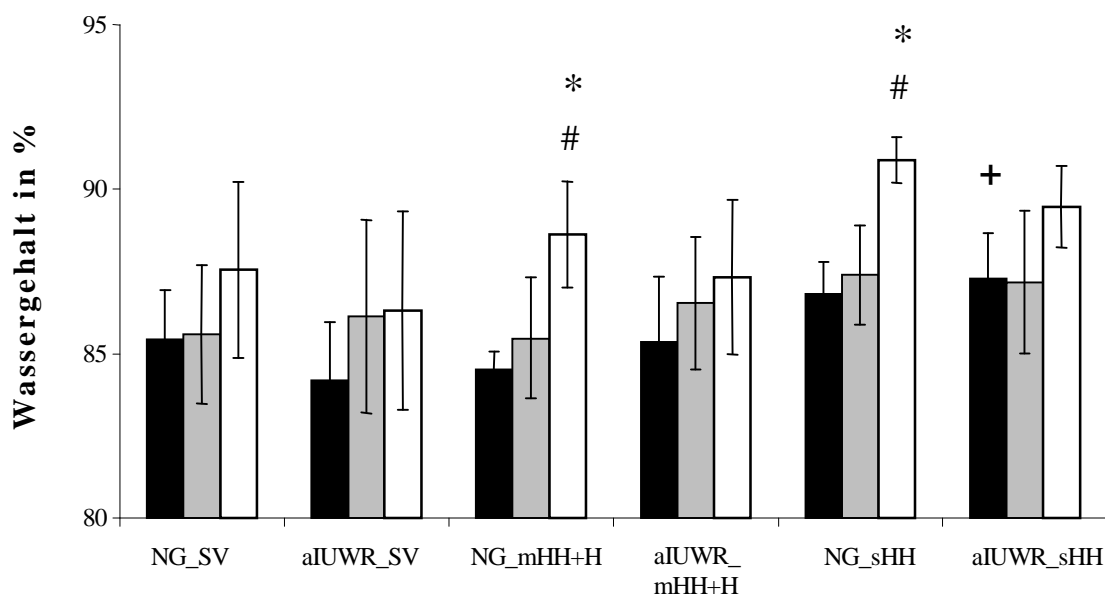


Abb.3.12: Prozentualer Wassergehalt der Organproben aus Magen (schwarze Säule), Dünndarm (graue Säule) und Kolon (weiße Säule) der Scheinversuchsgruppen (NG\_SV (n=8); aIUWR\_SV (n=7)) und der Hypoxiegruppen (NG\_sHH (n=8), aIUWR\_sHH (n=8); NG\_mHH+H (n=7); aIUWR\_mHH+H (n=7)); \* # +  $p<0,05$ , signifikanter Unterschied des Kolons zu Magen\* bzw. Dünndarm #; + signifikanter Unterschied der Organregion der Hypoxiegruppe zur gleichen Region der entsprechenden SV-Gruppe

In folgender Tabelle sind die ermittelten Trocken-Feuchtgewichtsquotienten von Magen, Dünndarm und Kolon als Zahlenwerte aufgeführt, die als Korrekturfaktor zur Kal- kulation der Durchblutung genutzt wurden (Tab. 3.17). Der höchste Wassergehalt war im Kolon zu finden, der geringste im Magen. Weiterhin zeigte sich in den Hypoxiegrup- pen (insbesondere bei schwerer hyperkapnischer Hypoxie) ein tendenziell geringerer



Trocken-Feuchtgewichtsquotient (im Vergleich zur Scheinversuchsgruppe), was einem höheren Wassergehalt entspricht.

Tab.3.17 Trocken-Feuchtgewichtsquotiente (MW!SD)

	<b>Magen</b>	<b>Dünndarm</b>	<b>Kolon</b>
<b>NG_SV</b>	0,15 ± 0,01	0,14 ± 0,02	0,12 ± 0,03
<b>aIUWR_SV</b>	0,16 ± 0,02	0,14 ± 0,03	0,14 ± 0,03
<b>NG_sHH</b>	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,02	0,09 ± 0,01
<b>aIUWR_sHH</b>	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,02	0,11 ± 0,01
<b>NG_mHH+H</b>	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,02	0,11 ± 0,02
<b>aIUWR_mHH+H</b>	0,15 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Versuchsdurchführung

#### 4.1.1 Das Ferkel als Tiermodell

Unsere Versuche wurden am Ferkel als Tiermodell durchgeführt. Neben den seit langer Zeit bestehenden Tiermodellen, die Ratten oder Schafe zur Durchführung tierexperimenteller Methoden nutzen, konnte auch das Ferkel in den letzten Jahren als Tiermodell zur Untersuchung der Auswirkung einer asymmetrischen Wachstumsretardierung in der wissenschaftlichen Forschung etabliert werden. Neben Ähnlichkeiten im anatomischen Aufbau finden sich auch Gemeinsamkeiten bei der Entwicklung von regulativen Funktionen.

In der Literatur wird über Ähnlichkeiten in der Dünndarmhistologie (Banks, 1986) und einen vergleichbaren anatomischen Aufbau des Gastrointestinaltraktes (Shulman, 1990; Burrin et al., 1992; Odle et al., 1992) bei Schwein und Mensch berichtet. Weiterhin wurde über Gemeinsamkeiten bei der hormonellen Wachstumsregulation (Randall, 1986), der Aktivität von Verdauungsenzymen (Aumaitre & Coring, 1978) und der Ontogenese des endokrinen Pankreas (Fowden et al., 1986) berichtet. Die kardiovaskuläre Regulation als auch die Entwicklung autonomer Strukturen zur Regulation des kardiovaskulären Systems zeigt bei Ferkeln Ähnlichkeiten mit dem Menschen (Gootmann, 1986). Somit ist das Ferkel aufgrund der beschriebenen anatomischen Verhältnisse und Ähnlichkeiten in der Antwortreaktion des kardiovaskulären Systems auf äußerer Einflüsse ein Modell, um im Experiment auch humanrelevante Erkenntnisse zu gewinnen.

Da bei Ferkeln regelmäßig Tiere mit intrauteriner Wachstumsretardierung (Bauer et al., 1998b) geboren werden, ist dieses Tiermodell auch zur Frage des Einflusses von Wachstumsretardierung auf Anpassungsmechanismen und regulative Funktionen nutzbar. Weiterhin ist bei der Wahl des Ferkels als Tiermodell eine ausreichende Versuchstiergröße gegeben, um verschiedene invasive Präparationstechniken (Insertion von Kathetern, Beatmungstubus u.ä.) ohne Schwierigkeiten und ohne relevante Auswirkungen auf das Versuchstier durchführen zu können.

#### 4.1.2 Methodenabhängige Einflußgrößen

Als wichtige Einflußgröße bei der Einschätzung der im Experiment erhobenen Befunde ist der Einfluß der Narkose zu diskutieren, deren Effekte sowohl bei der Scheinver-

suchsgruppe als auch in den Hypoxiegruppen wirksam wurden. So zeigen volatile Inhalationsnarkotika substanz- und konzentrationsabhängig eine myokardiale Depression und Beeinflussung der Herzfrequenz. Es kommt dosisabhängig zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens, die bei dem von uns benutzten Isofluran geringer ausgeprägt ist als z.B. bei Halothan, Sevofluran oder Enfluran (Lundeen et al., 1983; Manohar & Parks, 1986). Unter Isoflurannarkosen kann es zum Anstieg der Herzfrequenz kommen. Dieser Effekt ist jedoch weniger stark ausgeprägt als bei anderen volatilen Anästhetika (Lundeen et al., 1983; Manohar & Parks, 1986). Eine mögliche Blutdruckreduktion unter Isofluranmononarkose durch Abnahme des peripheren Widerstandes wird auf einen direkten vasodilatierenden Effekt zurückgeführt. Für Lachgas sind milde Stimulation des sympathischen Nervensystems und eine geringe direkte myokardiale Depression beschrieben, die insgesamt nur zu geringen kardiovaskulären Veränderungen führen (Meretaja et al., 1985; Weiskopf & Bogetz, 1985). Die gleichzeitige Gabe von Lachgas und Isofluran (bei gleicher minimaler alveolärer Konzentration - MAC) soll zu einem geringeren Blutdruckabfall führen als eine Isofluranmononarkose (Lundeen et al., 1983; Larsen, 1990). Während bei Isofluranmononarkose (MAC 1,0 - 1,5) eine erhöhte Milzdurchblutung beschrieben wurde, soll eine kombinierte Gabe von Lachgas und Isofluran (MAC 1,0 - 1,5) die Milzdurchblutung nicht beeinflussen. Die Durchblutung des Darmes ist bei kombinierter Gabe von Lachgas und Isofluran (MAC 1,0 - 1,5) erniedrigt (Lundeen et al., 1983; Manohar & Parks, 1986). Für das von uns verwendete Muskelrelaxans Pancuronium sind stimulierende Effekte auf das sympathische Nervensystem beschrieben (Reitan & Warpinski, 1975; Domenech et al., 1976).

Die von uns angewandte Kombinationsnarkose sowie die anderen experimentellen Bedingungen scheinen jedoch nur geringgradigen Einfluss auf die erfassten physiologischen Parameter zu haben. Vergleiche mit publizierten Daten von chronisch instrumentierten, wachen neugeborenen Ferkeln zeigten weitgehend übereinstimmende Kreislaufparameter als auch Plasmaspiegel der Katecholamine (Eisenhauer et al., 1994) und entsprachen ebenfalls den Angaben, die von narkotisierten und künstlich beatmeten neugeborenen Ferkeln publiziert wurden (Lerman et al., 1990).

In Untersuchungen bei neugeborenen scheinoperierten NW- und aIUWR- Ferkeln mit umfangreichen, den der eigenen Untersuchungen entsprechenden chirurgischen Präparation (u.a. Laparotomie, Schädeltrepanation) und ca. 5-stündiger Versuchsdurchführung, fand sich kein Unterschied im arteriellem Mitteldruck und nur eine geringgradige Erhöhung der Herzfrequenz (um 20% bei neugeborenen NW- Ferkeln bzw. 33% bei aIUWR- Ferkeln) bei vergleichsweise mäßiger Zunahme der zirkulierenden Katechola-

mine (NW- Ferkel: Blutadrenalingehalt (A) um 73%, Noradrenalingehalt (NA) um 66%; aIUWR-Ferkel: A um 98%, NA um 85%) (Bauer, et al., 2000).

Scheinversuchs- und Hypoxiegruppen waren einer identischen chirurgischen Instrumentierung, gleichen Konzentrationen an Lachgas und Isofluran sowie körpergewichtsbezogenen Dosen des Muskelrelaxans Pancuronium ausgesetzt. Dadurch war eine eventuelle Beeinflussung der Herzkreislaufregulation für alle Versuchsgruppen in gleichem Maße anzunehmen, und durch den Vergleich mit den scheinoperierten Tieren konnte eine systematische Ergebnisverfälschung ausgeschlossen werden.

#### **4.1.3 Darmaufarbeitung**

Wie im Abschnitt „Material und Methoden“ beschrieben, wurde der proximale Dünndarmabschnitt, etwa 5,5% der gesamten Dünndarmlänge entsprechend, dem Duodenum zugeordnet. Der distale Dünndarmabschnitt, ebenfalls 5,5% der gesamten Dünndarmlänge entsprechend, wurde dem Ileum zugeordnet. Diese Aufteilung entspricht der für das Schwein in der Literatur angegebenen Dünndarmaufteilung (Pekas, 1986; Nickel et al., 1987).

Die von uns gewählte Vorgehensweise zur Reinigung des Darmes war erforderlich, da bereits beim neugeborenen Ferkel Darminhalt vorhanden ist, der gewichtsabhängige kalkulierte Größen in ihrem Wert beeinflussen würde. Es ist jedoch bekannt, dass auch der Reinigungsvorgang selbst, durch die Säuberung mit Wasser, zu einer Änderung des Probengewichtes führen kann (Nowicki et al., 1983; Goldstein et al., 1986; Pekas, 1986; Xu et al., 1994). Die von uns verwendete Methode der Bestimmung von Feucht- und Trockengewicht einer Darmprobe mit Ermittlung eines Korrekturfaktors diente dazu, eine methodenbedingte Verfälschung der Werte zu minimieren. Die in Tabelle 3.17 aufgeführten Trocken-Feuchtgewichtsquotienten zeigen eine gute Homogenität, was auf eine standardisierte und konstante Arbeitsweise beim Trocknungsvorgang schließen lässt.

#### **4.1.4 Nutzung von farbmakierten Mikrosphären**

Seit langem ist im Rahmen experimenteller Untersuchungen die Injektion von speziellen Partikeln in den Intravasalraum eine Methode, um mittels der Verteilung dieser Partikel im Organismus Aussagen über Herzminutenvolumen oder die Durchblutung verschiedener Organe und Gewebe zu erhalten, ohne mit der Methode selbst relevante hämody-

namische Einflüsse hervorzurufen. Nach Stärke-, Keramik- bzw. Albuminpartikeln (Pohlman, 1909; Hamlin et al., 1962; Jaffe et al., 1963; Wagner et al., 1965) und radioaktiv markierten Glas- bzw. Plastikmikrosphären (Grim & Lindseth, 1958; Rudolph & Heymann, 1967) wurden 1988 erstmals farbstoffmarkierte Mikrosphären (Hale et al., 1988) zur Durchblutungsmessung genutzt. Durch Einführung der Referenzblutmethode war auch eine Quantifizierung des regionalen Blutflusses möglich geworden (Makowski et al., 1968). Kowallik und Mitarbeiter entwickelten eine Methode zur Durchblutungsmessung mittels farbstoffmarkierter Mikrosphären über Aufnahme des Absorptionsspektrums (Kowallik et al., 1991). Für den Einsatz am neugeborenen Ferkel wurde diese Methode umfassend validiert (Bauer et al., 1996; Walter et al., 1997). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass eine sehr gute Übereinstimmung von Durchblutungsdaten bei Verwendung radioaktiver bzw. farbstoffmarkierter Mikrosphären existierte. Sowohl für das Splanchnikusgebiet (Bauer et al., 1996), als auch für weniger gut perfundierte Organe (Muskel, Haut) konnte zwischen beiden Methoden eine hohe Korrelation nachgewiesen werden (Walter et al., 1997).

Die dabei verwendeten farbstoffmarkierten Plastikmikrosphären aus Polystyrene (Dye-Trak<sup>®</sup>) sind in einer 0,01%igen Lösung von Polyoxyethylen 80-Sorbitanmonooleat (Tween 80) erhältlich. Letzteres verhindert die Mikrosphärenaggregation untereinander oder an Fremdoberflächen, was sonst zu Fehlverteilungen führen könnte. Da die Dichte der verwendeten Farbmikrosphären mit 1,09 g/ml der Dichte der Erythrozyten (1,098 g/ml) sehr nahe kommt, ist eine Verteilungsinhomogenität durch gewichtsbedingte Sedimentation nicht zu erwarten. Die Mikrosphärenpartikel und der Farbstoff sind stabil miteinander verbunden. Somit tritt auch nach längerer Lagerung keine wesentliche Änderung der Farbstoffbeladung auf (Kowallik et al., 1991).

Die verwendete Versuchstierspezies, der Gesamtgefäßquerschnitt im entsprechenden Stromgebiet sowie Anzahl und Größe der injizierten Mikrosphären beeinflussen deren Strömungs- und Verteilungsverhalten. Hämodynamische Veränderungen einschließlich Hypo- und Hypertonie, Bradykardien und Abfall des HMV sind beschrieben (Neutze et al., 1968; Warren & Ledingham, 1974; Heymann et al., 1977), wenn neben Verschlüssen im kapillären Stromgebiet auch kleiner Arterien, durch einen zu hohen Anzahl und entsprechende Größe der verwendeten Mikrosphären, betroffen sind. Da in Abhängigkeit vom Mikrosphärendurchmesser Shunt- und Rezirkulationsphänome auftreten können, soll der in der Lunge gefundene Anteil von Mikrosphären nicht mehr als 1% des HMV ausmachen um eine Fehlkalkulation der Organflüsse zu vermeiden (Idval et al., 1979). Betrug die in unseren eigenen Untersuchungen gemessene Mikrosphärenzahl in der

Lunge mehr als 1% des HMV wurde das Versuchstier nicht in die Auswertung aufgenommen. Die in unseren Untersuchungen verwendeten Mikrosphären mit einer Größe von  $\sim 15\mu\text{m}$ , deren Strömungsverhalten bei dieser Größe stark den Erythrozyten ähnelt, werden als geeignet angesehen, um die Durchblutung im Portalgebiet zu messen (Heymann et al., 1977).

Wie unter 2.5. beschrieben, kann mittels der Gewinnung von Referenzblutproben auch der absolute Blutfluss von Organprobe kalkuliert werden. Voraussetzung ist, dass die Sammlung der Referenzblutprobe exakten Entnahmezeit- und Entnahmevolumina-Bedingungen unterliegt. Für eine möglichst hohe Meßgenauigkeit ist eine hinreichend hohe Mikrosphärenzahl sowohl in der Referenzprobe als auch der Organprobe (mindestens 384 Mikrosphären) erforderlich (Buckberg et al., 1971). Diese Mindestmikrosphärenzahl wurde in den hier dargestellten Untersuchungen erreicht. Dies gelang auch bei den sehr niedrigen Durchblutungsraten während schwerer systemischer Hypoxie durch Zusammenfassung der Gewebeproben, falls die Mindestmikrosphärenzahl in den Einzelproben nicht erreicht wurde. Hämodynamische Veränderungen durch die Referenzblutentnahme traten in unseren Versuchen – wahrscheinlich infolge der zeitgleichen venösen Ersatzblutgabe – nicht auf.

Für eine exakte Durchblutungsmessung ist eine gute Durchmischung der Mikrosphären mit dem Blut an der Injektionsstelle notwendig. Die Injektion in den linken Ventrikel gewährleistet bei der Durchblutungsmessung peripherer Organgebiete (z.B. Splanchnikusgebiet) eine ausreichende Durchmischung (Malik et al., 1976). Eine ausreichende Durchmischung kann auch angenommen werden, wenn die Durchblutung in beiden Nieren oder beiden Hirnhälften keine Seitendifferenz zeigt (Warren & Ledingham, 1974), was bei unseren Versuchstieren regelmäßig der Fall war.

## **4.2 Die asymmetrische Wachstumsretardierung**

Die verwendeten aIUWR-Tiere lagen mit einem mittlerem Körpergewicht von  $803\text{ g} \pm 48\text{g}$  zwischen der 5. und 10. Perzentile der auf das Gestationsalter bezogenen Geburtsgewichtsverteilung. Kennzeichnend für die aIUWR ist eine deutliche Wachstumsverzögerung vor allem der parenchymatösen Organe, wie Milz, Pankreas, Lunge und Leber (Myers et al., 1971; Widdowsen, 1971; Xu et al., 1994), während das Gehirn und die Nebennieren kaum von der Wachstumsverzögerung betroffen sind. Dies, in der Literatur vielfach beschrieben, konnte in unseren Untersuchungen bestätigt werden. Besonders der Vergleich der relativen Organgewichte und die Berechnung des Gehirn-Leber-

Quotienten machte deutlich, wie stark das Wachstum der parenchymatösen Organe zugunsten von Nebennieren und Gehirn eingeschränkt war. Bei Progression einer Mangelversorgung kommt es zu einem zunehmenden Ungleichgewicht zwischen transplazentarem Angebot und fetalem Bedarf. Die resultierende Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens zugunsten von Gehirn, Herz und Nebennieren mit hier noch ausreichendem Substratangebot könnte bei aIUWR die an diesen Organen deutlich weniger ausgeprägte Wachstumsretardierung erklären. Auch für den Gastrointestinaltrakt sind typische Veränderungen bei aIUWR-Tieren im Vergleich zu NG-Tieren beschrieben worden. So war ein reduziertes Längenwachstum bzw. eine geringere Wanddicke des Darmes nachweisbar (Widdowsen, 1971; Owens et al., 1988). Die daraus resultierende kleinere Resorptionsfläche könnte für postpartale Gedeihstörungen und Hypoglykämie neigung verantwortlich sein. In der Literatur ist weiterhin eine höhere relative Dünndarm- als auch Dickdarmlänge bei aIUWR-Tieren im Vergleich zu NG-Tieren nachgewiesen worden (Xu et al., 1994). Dies konnte in unseren Untersuchungen für beide Darmabschnitte bestätigt werden. Die Aktivität intestinaler Enzyme und Hormone zeigt ebenfalls Unterschiede. So finden sich bei wachstumsretardierten Neugeborenen z.B. erniedrigte Plasmainsulinspiegel oder eine eingeschränkte Lipaseaktivität (Xu et al., 1994).

#### **4.3 Einfluß der Wachstumsretardierung auf Laborparameter**

Die in der Literatur für das narkotisierte und beatmete Ferkel dokumentierten Werte für Glukose, Laktat sowie den Säure-Basen-Status konnten in unseren Untersuchungen bestätigt werden (Lerman et al., 1990; Satas et al., 1996). Die NG-Tiere zeigten dabei einen Plasmaglukosewert im unteren Normbereich für einen Tag alte Ferkel (Tumbleson & Schmidt, 1986). Die aIUWR-Tiere zeigten deutlich niedrigere Glukosewerte unter Ausgangsbedingungen als die NG-Tiere ( $p < 0,05$ ). Neben einer verminderten Resorptionsfläche im Gastrointestinaltrakt und eingeschränkter Enzymkapazität (Xu et al., 1994) verstärkt auch das intrauterin reduzierte Glukoseangebot und der intrauterine Abbau von Glykogenvorräten die postpartale Hypoglykämie neigung (Jones et al., 1988; Owens et al., 1988). Tierexperimentell wurde auch der Einfluss einer mütterlichen Ernährungsrestriktion auf die Glukosehomöostase des Neugeborenen mit Auftreten von Wachstumsretardierung und erhöhter perinataler Mortalität belegt. Neben einem verminderten Gewebs- und Leberglykogengehalt führt auch eine gestörte Expression bzw. Aktivität von Enzymen der Glukoneogenese zu kritischen Hypoglykämien (Kliegman, 1989; Gi-

ard, 1992; Lanoue et al., 1999). Unter einer Hypoxie wird die Glukoneogenese durch eine verminderte Aktivität bzw. Genexpression ihrer Schlüsselenzyme Pyruvatcarboxylase und Phosphoenolpyruvatcarboxykinase gehemmt (Pearce et al., 1983; Brennan & Aprille, 1985; Pison et al., 1995; Villalobos-Molina et al., 1998), was die abfallenden Glukosespiegel während moderater bzw. schwerer Hypoxie erklären könnte.

In den Hypoxiegruppen war im Vergleich mit der Scheinversuchsgruppe die Stoffwechselsituation während des Versuches durch eine Gewebshypoxie mit gesteigerter anaerober Glykolyse und massiv ansteigenden Laktatspiegeln gekennzeichnet ( $p < 0,05$ ), wobei sich bei den Versuchsgruppen mit schwerer Hypoxie auch höhere Laktatspiegel als bei denen mit moderater Hypoxie fanden. Aufgrund der beschriebenen Beeinträchtigung der Glukoneogenese ist bei der bestehenden Hypoxie eine Verwertung des Laktats in diesem Stoffwechselweg kaum möglich.

#### **4.4 Einfluß der Wachstumsretardierung auf Blutfluß, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand des Magen-Darmtraktes unter Ruhebedingungen**

In der vorliegenden Arbeit war, bei erhöhtem Gefäßwiderstand, die Durchblutung und das Sauerstoffangebot distaler Darmregionen bei NG- und aIUWR-Tieren deutlich niedriger als in proximalen Darmregionen. Dies bestätigt bereits früher erhobene Befunde (Sibbons et al., 1988; Sibbons et al., 1992a). Zwischen NG- und aIUWR-Tieren waren jedoch keine Unterschiede nachweisbar. Auch in tierexperimentellen Untersuchungen von Sibbons und Mitarbeitern ergab sich für die Durchblutung des proximalen und distalen Ileum zwischen Ferkeln mit Normalgewicht ( $KG > 1800g$ ) und solchen mit Untergewicht ( $KG < 1020g$ ) kein signifikanter Unterschied (Sibbons et al., 1992a).

Blutfluß, Gefäßwiderstand, Sauerstoffangebot und Sauerstoffausschöpfung im Gastrointestinaltrakt sind altersabhängige Parameter. Im Vergleich zu 35 Tage alten Ferkeln zeigen 3 Tage alte Ferkel einen deutlich höheren Blutfluß, einen geringeren Gefäßwiderstand sowie eine höhere Sauerstoffaufnahme (Nowicki & Nankervis, 1994; Nowicki, 1998). Das Sauerstoffangebot ist bei 3 Tage alten Ferkeln ca. 5mal höher als die Sauerstoffaufnahme, die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz jedoch geringer als bei 35 Tage alten Ferkeln (Nowicki & Nankervis, 1994). Da die Sauerstoffausschöpfung im Magen-Darm-Trakt des Adulten unter Ruhebedingungen etwa 40% beträgt (Campara & Reynolds, 1972) und der Zell- $pO_2$  im Intestinum etwa doppelt so hoch ist wie notwendig, um den oxidativen Metabolismus zu sichern, ist unter Ruhebedingungen sowohl für neugeborene normalgewichtige als auch wachstumsretardierte Tiere eine Reservekapazität vorhanden.



zität anzunehmen. Schäden sind bei Reduktion der Durchblutung mit konsekutiver Einschränkung des Sauerstoffangebotes um ca. 50% möglich (Buckley et al., 1985b).

In mehreren Studien wurde der Einfluß von Perfusionsdruck, Blutfluß und Hypoxie zwischen 3 und 35 Tage alten Ferkeln untersucht (Nankervis & Miller, 1998; Nowicki, 1998; Reber & Nowicki, 1998; Nowicki & Minnich, 1999). Dabei war unter den Bedingungen einer systemischen Hypotension oder Hypoxie eine unterschiedliche mesenteriale Gefäßantwort mit verstärkter Vasokonstriktion und verminderter Sauerstoffaufnahme bei 3 Tage alten Ferkeln im Vergleich zu 35 Tage alten Ferkeln nachweisbar. Jedoch sind bislang keine Literaturangaben über den Einfluß von aIUWR-Ferkel auf den postnatalen Entwicklungsgang der intestinalen Hämodynamik bekannt.

Unter Ruhebedingungen war im Pankreas bei den aIUWR-Tieren die Durchblutung und das Sauerstoffangebot gegenüber den NG-Tieren erniedrigt ( $p < 0,05$ ), wobei der Gefäßwiderstand erhöht war ( $p < 0,05$ ). Veränderungen des lokalen Renin-Angiotensin-Systems (RAS) im Pankreas könnten dabei eine Rolle spielen. Neben Gehirn, Nieren und Herz wurde auch für das Pankreas ein lokal wirkendes RAS mit Einfluß auf die Durchblutung beschrieben (Tahmasebi et al., 1999; Chan, 2000; Leung, 2001; Leung & Carlsson, 2001; Nobiling, 2001). Unter den Bedingungen einer chronischen Hypoxie kann es im Pankreas zu einer Aktivierung des RAS mit Durchblutungsrestriktion und vermindertem Sauerstoffangebot kommen (Chan et al., 2000; Leung, 2001; Leung & Carlsson, 2001; Nobiling, 2001). Berücksichtigt werden muss, dass die Kenntnisse über das lokale RAS im Pankreas noch sehr lückenhaft sind und Untersuchungen zur Bedeutung beim Neugeborenen nach unserer Kenntnis nicht existieren. Jedoch könnte eine chronische intrauterine Hypoxie beim aIUWR-Ferkel mit Beeinflussung des lokalen RAS möglicherweise eine pathophysiologische Basis für die beschriebenen Unterschiede zwischen aIUWR- und NG-Tieren darstellen. So ist für die Niere eine Downregulation des renalen RAS bei IUWR-Ratten beschrieben worden (Woods et al., 2001). Ob ähnliche Mechanismen für die Unterschiede von Durchblutung und Sauerstoffangebot im Mesenterium der aIUWR- und NG-Tiere verantwortlich sind, kann bisher nicht gesagt werden.

#### **4.5 Einfluß der Wachstumsretardierung auf die Katecholaminspiegel**

Die aIUWR-Tiere zeigten unter Ausgangsbedingungen höhere Katecholaminspiegel als die NG-Tiere. Ein signifikanter Unterschied bezüglich arteriellem Blutdruck, Herzfre-

quenz und HMV zwischen aIWR- und NG-Tieren war jedoch nicht nachweisbar. Erhöhte Adrenalin- und Noradrenalinspiegel konnten auch von anderen Untersuchern bei tierexperimenteller Wachstumsretardierung nachgewiesen werden (Jones & Robinson, 1983; Murotsuki et al., 1997). Während der intrauterinen Entwicklung spielt die plazentare Clearance von Katecholaminen eine wichtige Rolle für die fetale Homöostase (Bzoskie et al., 1995 und 1997a/b; Padbury et al., 1997; Nguyen et al., 1999). Erhöhte intrauterine Katecholaminspiegel bei wachstumsretardierten Feten (im Vergleich zu normalgewichtigen Feten) können bei Funktionsstörungen der Plazenta, als einer Hauptursache der intrauterinen Wachstumsretardierung, auftreten (Simonetta et al., 1997). Eine eingeschränkte plazentare Clearance ist aber für die postnatal erhöhten Katecholaminspiegel unserer aIWR-Tiere aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit der Katecholamine nicht relevant (Jones & Robinson 1983, Gu et al., 1999). Vielmehr spielen aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Ausreifung des peripheren sympathischen Nervensystems die zirkulierenden Katecholamine im Neugeborenenalter eine stärkere Rolle bei Vermittlung sympathischer Herzkreislaufreaktionen als im Erwachsenenalter (Lee et al., 1980). So zeigt das neugeborene Ferkel ein funktionierendes, jedoch postnatal noch weiter ausreifendes,  $\alpha$ -adrenerges neuroeffektorisches System im Splanchnikusgebiet mit einer erniedrigten Sensitivität auf nervale Stimulation und exogenes Noradrenalin im Vergleich zum älteren Tier (Buckley et al., 1985a; Buckley et al., 1987). Eine geringer ausgeprägte sympathische Innervation mit verringertem Rezeptorbesatz am Zielorgan oder ungenügende Umsetzung in eine Rezeptorantwort könnten die höheren Katecholaminspiegel bei den aIWR-Tieren unter Ruhebedingungen erklären.

#### **4.6 Einfluß einer schweren Hypoxie auf die Katecholaminspiegel**

Die aIWR\_sHH-Tiere zeigten in der Hypoxiephase einen deutlich verminderten Anstieg von Adrenalin-, Noradrenalin- und Dopaminspiegel im Vergleich zu den NG\_sHH-Tieren. Unterschiede im mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) oder dem HMV waren in der Hypoxiephase zwischen beiden Gruppen nicht nachweisbar. Ein Anstieg von Katecholaminen bei Hypoxie bzw. Asphyxie konnte in den verschiedensten tierexperimentellen Studien sowohl in der Fetalphase als auch beim Neugeborenen nachgewiesen werden (Lagercrantz & Bistoletti, 1977; Jansen et al., 1984; Coulter, 1990; Hooper et al., 1990; Jelinek et al., 1991; Gagnon et al., 1994; Murotsuki et al., 1997). Ein langsamerer Anstieg der Noradrenalinspiegel bei aIWR-Tieren im Vergleich zu NG-Tieren wurde bei mo-

derater Hypoxie (art.pO<sub>2</sub> 33-38mmHg) schon früher beschrieben (Bauer et al., 1993). Ebenfalls konnte für neugeborene IUWR-Ratten bei akuter Hypoxie eine eingeschränkte sympathische neuronale Aktivität und verminderte adrenale Katecholaminsynthese im Vergleich zur NG-Kontrollgruppe gezeigt werden (Shaul et al., 1989). In dem von uns verwendeten Tiermodell scheinen die aIUWR-Tiere, trotz vermindertem Anstieg der Katecholamine in der Hypoxiephase, eine genauso effektive Kreislaufreaktion wie die NG-Tiere gewährleisten zu können. Signifikante Unterschiede im MAP, HMV sowie bei Durchblutung, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand im Splanchnikusgebiet im Vergleich zu den NG-Tieren waren nicht nachweisbar. In unseren Untersuchungen fand sich, bei Abfall der Katecholaminspiegel in der Erholungsphase, ein weniger steiler Abfall bei den aIUWR-Tieren mit höheren Werten zum Versuchsende im Vergleich zu den NG-Tieren. Dies wurde in früheren Untersuchungen in der Erholungsphase nach moderater Hypoxie ebenfalls bei neugeborenen aIUWR-Ferkeln nachgewiesen (Bauer et al., 1993). Aus den vorliegenden Untersuchungen kann die Ursache hierfür nicht ermittelt werden. Ob bei aIUWR-Ferkeln eine verminderte Clearancekapazität körpereigener Clearanceorgane (Lunge, Leber, Splanchnikusgebiet) (Chappell et al., 1991; Smolich et al., 1997; Chu et al., 1999) für die im Vergleich zu den NG-Tieren erhöhten Katecholamine zum Versuchsende einen zusätzlichen Einfluß hat, ist nach unserem Kenntnisstand ebenfalls noch nicht untersucht worden.

#### **4.7 Einfluß von Hyperthermie auf die Katecholaminspiegel**

Eine zusätzliche Hyperthermie bewirkte bei moderater Hypoxie eine deutliche Erhöhung der Plasmakatecholaminwerte bei aIUWR- als auch NG-Tieren. Folgende Mechanismen könnten hierfür verantwortlich sein: Während einer Hyperthermie werden durch das autonome Nervensystem thermoregulatorische und kardiovaskuläre Reaktionen zur Konstanthaltung der Körpertemperatur vermittelt. Es kommt u.a. zu einem Anstieg von arteriellem Blutdruck, Herzfrequenz, visceralem und renalem Gefäßwiderstand sowie einem Abfall des Hautgefäßwiderstandes (Kregel et al., 1988; Kregel et al., 1994; Massett et al., 1996). Jedoch muß das Ausmaß der Hyperthermie und die Tierspezies bei der Interpretation der hämodynamischen Veränderungen berücksichtigt werden, da beim neugeborenen Ferkel z.B. auch Hypotensionen beschrieben wurden (Elder et al., 1996). Eine verstärkte Aktivität des sympathischen Nervensystems, v.a. auch im Splanchnikusgebiet wurde nachgewiesen (Gisolfi et al., 1991; Kregel et al., 1994; Ken-

ney et al., 1995). Auch sind bei einer Hyperthermie erhöhte Plasmakatecholaminspiegel zu finden, die u.a. die Gefäßreaktion im Splanchnikusgebiet mit Vasokonstriktion vermitteln (Kregel et al. 1990; Gisolfi et al., 1991; Massett et al., 1996; Stauss et al., 1997). Entsprechend der durch Hyperthermie induzierten vermehrten Aktivität des sympathischen Nervensystems war bei den aIUWR\_mHH+H- und NG\_mHH+H-Tieren in der Hypoxiephase im Splanchnikusgebiet eine stärkere Einschränkung von Blutfluß und Sauerstoffangebot mit stärkerem Anstieg des Gefäßwiderstandes nachzuweisen, als ohne zusätzliche Hyperthermie. Die aIUWR\_mHH+H-Tiere zeigten dabei in der Hypoxie- und Erholungsphase höhere Katecholaminspiegel (signifikant nur für Adrenalin) als die NG\_mHH+H-Tiere.

#### **4.8 Einfluß der schweren Hypoxie auf Blutfluß, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand des Magen-Darmtraktes**

Bei den NG- und aIUWR-Tieren war in den Organen des Splanchnikusgebietes nach 10-minütiger schwerer Hypoxie eine deutliche Durchblutungsreduktion nachweisbar, die sich bis zum Ende der Hypoxiephase weiter verstärkte. Entsprechend war eine deutliche Abnahme des Sauerstoffangebotes nachweisbar. Wesentliche Unterschiede zwischen den aIUWR- und NG-Tieren fanden sich nicht. Der Gefäßwiderstand zeigte in beiden Gruppen einen deutlichen Anstieg, der bei den aIUWR-Tieren in Milz und Dünndarm (Duodenum, Jejunum, Ileum) deutlich stärker ausgeprägt war als bei den NG-Tieren. Nach diesen Befunden sind die aIUWR-Tiere ebenso in der Lage wie die NG-Tiere eine Kreislaufzentralisation auf Kosten der Splanchnikus-Durchblutung zu erreichen. Jedoch sind in der Literatur altersabhängige Unterschiede schon in der Neugeborenenperiode im Hinblick auf die Reaktionsweise mesenterialer Gefäße auf verschiedene Stimuli beschrieben worden. Hoang und Mitarbeiter berichten über eine altersabhängige mesenteriale  $\alpha$ -Adrenozeptor-Antwort und Rezeptorspezifität beim Ferkel (Hoang et al., 1996a/b). Auch sind altersabhängig unterschiedliche Reaktionsweisen neugeborener Ferkel nach Ischämie, Hypoxie und Änderung von Blutfluß oder Perfusionsdruck beschrieben worden (Nowicki, 1988; Nowicki et al., 1991; Nowicki & Minnich, 1999). Eine besondere Bedeutung für die Gefäßantwort beim neugeborenen Ferkel scheint das NO-System zu haben. Eine altersabhängige Suppression der NO-Produktion nach Hypoxie mit einem stärkeren Anstieg des Gefäßwiderstandes beim 3 Tage alten Ferkel im Vergleich zum 35 Tage alten Ferkel wurde beschrieben (Nankervis & Nowi-

cki 1995; Nankervis & Miller, 1998). Jedoch gibt es bisher keine entsprechenden Untersuchungen bei wachstumsretardierten Neugeborenen.

Der Einfluß enteraler Nahrungsaufnahme auf die Hämodynamik im Splanchnikusgebiet bei einer Hypoxie wurde bei den eigenen Untersuchungen nicht berücksichtigt. In unterschiedlicher Häufigkeit und Menge wurde bei der Darmaufbereitung bei den NG- und aIUWR-Tieren Nahrung im Magendarmtrakt gefunden. Tendenzielle Unterschiede zwischen beiden Gruppen fielen nicht auf. Über postprandiale Änderungen des gastrointestinalen Blutflusses und der Sauerstoffkonsumtion beim neugeborenen Ferkel wurde in der Literatur berichtet (Nowicki et al., 1983; Szabo et al., 1987). So führte die Instillation einer kuhmilchbasierenden Formeldiät in den Dünndarm beim Vergleich von neugeborenen Ferkeln (1 Tag alt - ohne [1-7 Stunden alt] bzw. mit [~20 Stunden alt] erstmaliger Nahrungsaufnahme, ferner 3 Tage bis 1 Monat alte Ferkel) zu einem postprandialen Anstieg der Sauerstoffaufnahme, wobei die 1 Tag alten Ferkel ohne bisherige Nahrungsaufnahme dies nur durch einen Anstieg der Sauerstoffextraktion ohne Änderung des Blutflusses realisierten (Crissinger & Burney, 1991). Alle anderen Altersgruppen zeigten einen kombinierten Anstieg von Blutfluss und Sauerstoffextraktion. Um die metabolischen Aufgaben zu bewältigen, stieg die Mukosadurchblutung in allen Altersgruppen an. Bei den 1 Tag alten Ferkeln ohne bisherige Nahrungsaufnahme geschah dies auf Kosten des Muskularis-Serosa-Blutflusses. Somit wäre bei einem zusätzlichen systemischen Streßereignis (Ischämie, Hypoxie) diese Gruppe besonders durch eine Gewebshypoxie und Darmwandschädigung gefährdet. So konnte gezeigt werden, dass nach intestinaler Ischämie mit Reperfusion die Instillation einer kuhmilchbasierenden Formeldiät in den Dünndarm neugeborener Ferkel (1 Tag bis 1 Monat alt) einen Gewebsschaden induziert, der bei 1 Tag alten Ferkeln am stärksten ausgeprägt war (Crissinger & Granger, 1989b). So muß die enterale Ernährung als zusätzlicher kompromittierender Faktor bei Einwirken einer mesenterialen Ischämie angesehen werden (Crissinger, 1994 und 1995). Jedoch können Aussagen zum speziellen Verhalten von aIUWR-Ferkeln auch hier nicht gemacht werden, da die beschriebenen Untersuchungen an reifen, normalgewichtigen neugeborenen Ferkeln durchgeführt wurden und Untersuchungen unter Einbeziehung von aIUWR-Tieren nach unserer Kenntnis bisher nicht existieren.

Wie bereits unter 3.3.4 beschrieben, war bei den aIUWR-Tieren, nach anfänglichem Abfall des Gefäßwiderstandes in der frühen Erholungsphase (30 Minuten Reoxygenierung), ein deutlicher Wiederanstieg des Gefäßwiderstandes von Pankreas, Milz, Leber und Magendarmtrakt in der späten Erholungsphase (180 Minuten Reoxygenierung)

nachweisbar. Parallel dazu fand sich ein erneute Reduktion von Blutfluß und Sauerstoffangebot. Vergleichbare Veränderungen waren bei den NG-Tieren nicht oder in deutlich geringerem Ausmaß nachweisbar.

In verschiedenen tierexperimentellen Studien (Sardella et al., 1990; Thomas & Thibodaux, 1992), und auch beim neugeborenen Ferkel (Nowicki et al., 1993; Nankervis et al., 2000), konnte in der Reperfusionsphase nach einer Ischämie im Bereich des Splanchnikusgebietes ein Abfall des Blutflusses bzw. ein Anstieg des Gefäßwiderstandes nachgewiesen werden. Auch für andere Organe, wie z.B. Muskel oder die Niere konnte dies gezeigt werden (Korthuis et al., 1989; Cristol et al., 1993; Harris & Skalak, 1996). Beim 2 Tage alten Ferkel konnten Nowicki und Mitarbeiter nach 15minütiger schwerer Hypoxie ( $pO_2$  18mmHg), gefolgt von einer 5minütigen Reoxygenierung, ein Wiederanstieg von Blutfluß und Sauerstoffangebot im Gastrointestinaltrakt auf etwa Ausgangsniveau nachweisen (Nowicki et al., 1985). Nach 65 Minuten Reoxygenierungsphase trat ein erneuter Abfall von Blutfluß und Sauerstoffangebot ca. 35% unter Ausgangsniveau auf. Diese erneute Reduktion von Blutfluß und Sauerstoffangebot war auch in unseren Untersuchungen nachweisbar. Jedoch trat dies nur bei aIWR-Ferkeln auf. Obgleich dies bei aIWR bislang nicht detailliert untersucht wurde, kann man annehmen, dass ein Reperfusionsschaden (sogenanntes „No-Reflow-Phänomen“ mit Nachweis von Endothelschäden, Ödembildung und Leukozytenansammlung im kapillären Stromgebiet) zum Anstieg des Gefäßwiderstandes mit fortgesetzter Mikrozirkulationsstörung trotz Beendigung der Ischämie beitragen könnte (Boros et al., 1994; Menger et al., 1992 und 1997). Der Hauptgewebeschaden wird dabei nicht in der Ischämiephase, sondern erst in der Reperfusionsphase generiert (Parks & Granger, 1986). Eine wesentliche Rolle in der Entwicklung eines Reperfusionsschadens im Magendarmtrakt spielt die Bildung freier Radikale (Schoenberg et al., 1984 und 1985; Perry et al., 1986; Haglund et al., 1987). Auch beim neugeborenen Ferkel konnte dies nachgewiesen werden (Papparella et al., 1997). Eine altersabhängig niedrigerer Kapazität zur Radikalentgiftung bei jedoch limitierter Fähigkeit zu Sauerstoffradikalbildung wurde beschrieben (Crissinger et al., 1989c; Clark et al., 1990). Jedoch waren bei Untersuchungen zum Einfluss intrauteriner Wachstumsretardierung auf den peroxidativen und Glutathionstatus im Neugeborenenalter keine gravierenden Unterschiede zu normalgewichtigen Tieren gleichen Alters in Niere, Lunge und Muskel gefunden worden (Barth et al., 1998). Das NO-System spielt durch vasodilatierende Effekte eine wichtige Rolle in der Regulation des Gefäßwiderstandes im Gastrointestinaltrakt (Gustaw et al., 1994; Fan et al., 1996; Grund et al., 1997; Szabo et al., 1997). Während der Etablierung eines mesenteri-

alen Ischämie-Reperfusionsschadens kommt zu einem schweren Endothelschaden und Abfall der NO-Freisetzung aus dem Endothel (Lefer & Ma, 1993; Lefer & Lefer, 1993 und 1999). Eine Ursache der verminderten NO-Freisetzung ist dabei die verstärkte Radikalbildung in der Reperfusionsphase (Granger et al., 1981; Lefer & Ma, 1993; Homer-Vanniasinkam et al., 1997). So können z.B. Superoxid-Radikale NO inaktivieren (Lefer & Lefer, 1999). Die verminderte NO-Wirkung triggert aber auch eine verstärkte endotheliale Leukozytenadhäsion und -infiltration im Ischämie-Reperfusionsgebiet mit resultierendem Gewebsschaden (Tsao et al., 1990; Kubes et al., 1991; Banda et al., 1997). Durch die in der Reperfusionsphase wirksam werdende verminderte NO-Wirkung und die beschriebenen Begleitphänomene eines Reperfusionsschadens wäre der in unseren Untersuchungen nachzuweisende Wiederanstieg des Gefäßwiderstandes erklärbar. Jedoch kann dies nur durch direkten Nachweis validiert werden. Neuere Untersuchungen zeigen auch, dass weitere Mediatoren, wie z.B. Endothelin-1 an der Vasokonstriktion beim mesenterialem Ischämie-Reperfusionsschaden beteiligt sein können. Auch hier ist die induzierte Vasokonstriktion altersabhängig. Tierexperimentell war beim 3 Tage alten Ferkel nach 1stündiger Blutflussreduktion (auf ca. 25% des Ausgangsniveaus) und 2stündiger Reperfusionsphase eine zumindest teilweise durch Endothelin-1 vermittelte Vasokonstriktion mit Verminderung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz nachzuweisen, während diese Effekte beim 35 Tage alten Ferkel nicht auftraten (Nankervis & Nowicki, 2000; Nankervis et al., 2000).

Somit konnte gezeigt werden, dass postnatale Reifungsprozesse die Reaktion auf einen intestinalen Ischämie-Reperfusionsschaden altersabhängig beeinflussen. Jedoch wurden aIUWR-Tiermodelle nicht in diese tierexperimentellen Untersuchungen einbezogen.

#### **4.9 Einfluß von Hyperthermie auf Blutfluß, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand bei moderater Hypoxie**

Eine zusätzliche Hyperthermie von 41° C (d.h. ~3°C erhöht) bei moderater Hypoxie führte bei NG- und aIUWR-Tieren im Splanchnikusgebiet, im Vergleich zu normothermen Tieren, zu einer stärkeren Einschränkung von Blutfluß und Sauerstoffangebot in der Hypoxiephase mit stärkerem Anstieg des Gefäßwiderstandes ( $p < 0,05$ ). In der Erholungsphase bis zum Versuchsende waren zwischen Hyperthermie- und Normothermietieren jedoch keine relevanten Unterschiede zu verzeichnen.

Eine Vasokonstriktion im mesenterialen Stromgebiet stellt grundsätzlich einen wesentlichen Anpassungsmechanismus bei Hyperthermie dar, um einem Anstieg der Körper-

kerntemperatur entgegenzuwirken (Massett et al., 1998a). Tierexperimentell konnte eine verstärkte Aktivität des sympathischen Nervensystems im Splanchnikusgebiet der adulten Ratte nachgewiesen werden (Gisolfi et al., 1991; Kenney et al., 1995). Eine in der Literatur beschriebene verstärkte Freisetzung von Katecholaminen (Kregel et al., 1990; Gisolfi et al., 1991; Massett et al., 1996) war auch in unseren Untersuchungen nachweisbar. Bekannt ist auch, dass eine Hyperthermie temperaturabhängig die Adrenoceptorfunktion und die vaskuläre Reaktivität auf Vasokonstriktoren beeinträchtigen kann, wobei aber die intrinsische Fähigkeit der glatten Muskulatur zur Kontraktion unbeeinträchtigt bleibt (Kregel & Gisolfi, 1990; Massett et al., 1998b). Die in der Literatur angegebenen Temperaturbereiche für eine eingeschränkte Adrenoceptorfunktion liegen mit 41,5°C bzw. 42°C gering über der in unseren Untersuchungen verwendeten Temperatur von 41°C, wobei berücksichtigt werden muß, dass diese tierexperimentellen Untersuchungen an der adulten Ratte (Neutraltemperatur 38,1°C; Waynforth & Flecknell, 1994) durchgeführt wurden (Kregel & Gisolfi, 1990; Massett et al., 1998b; Massett et al., 2000). Massett und Mitarbeiter beschreiben für eine Temperatur von 39°C eine nichtbeeinträchtigte Reaktion der Adrenoceptorfunktion (Massett et al., 1998b). Dieser Temperaturbereich entspricht auch dem normothermen Zustand, der für neugeborenen Ferkel in der Literatur angegeben wird (Mayfield et al., 1989; Amess et al., 1998; Satas et al., 2000; Thoresen et al., 2001).

Der bei Hyperthermie nachweisbare Abfall des mesenterialen Blutflusses mit Anstieg des Gefäßwiderstandes könnte auch durch eine verminderte Relaxationsfähigkeit der Gefäßmuskulatur mitbedingt sein, die möglicherweise auf einer eingeschränkten Empfindlichkeit gegenüber NO beruht (Massett et al., 1998a). Berücksichtigt werden muss, dass schwere Hyperthermien auch zu einer Dekompensation der Regelmechanismen mit Kreislaufkollaps führen können (Massett et al., 1998b; Sils et al., 2001). So konnte z.B. am neugeborenen Ferkel, allerdings bei 4°C über Normaltemperatur (eigene Untersuchungen mit 41°C; d.h. 3°C über normal), eine Hypotension nachgewiesen werden (Elder et al., 1996).

Die durch eine Hyperthermie induzierte Einschränkung der Splanchnikusdurchblutung kann also, wie in unseren Untersuchungen nachweisbar, eine allein durch Hypoxie induzierte Durchblutungsrestriktion mit Verminderung des Sauerstoffangebotes weiter verstärken. Als zusätzlicher Risikofaktor für eine Ischämie kann die Hyperthermie somit zu einer verstärkten Gewebsschädigung im Magendarmtrakt bei perinataler Hypoxie oder Asphyxie führen. Insbesondere für kritisch kranke Neugeborene ist dieser Aspekt von Bedeutung, da hier das Risiko z.B. für eine Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC)



als schwere gastrointestinale Funktionsstörung erhöht ist. Unreife und intrauterine Wachstumsretardierung gelten als Risikofaktoren für das Entstehen einer NEC (Brown & Sweet, 1982; Ballance et al., 1990; Richter et al., 1993). Neben frühzeitiger enteraler Ernährung, Hyperosmolarität der Nahrung, intravaskulärer Katheteranlage, mesenteria-ler Minderdurchblutung oder Infektionen sind auch Hypoxie und Asphyxie bedeutende Risikofaktoren (Caplan et al., 1991; Hebra et al., 1993; Richter et al., 1993). Somit muss für die NEC sicher ein multifaktorielles ätiologisches Geschehen angenommen werden. Unter der Kenntnis, dass eine Hyperthermie eine hypoxisch induzierte Durchblutungsreduktion im Magendarmtrakt verstärken kann, sollte eine frühzeitige temperatursenkende Therapie bei Behandlung kritisch kranker Neugeborener mit hyperthermen Zuständen erfolgen.

#### **4.10 Wassergehalt im Gastrointestinaltrakt**

Im Dünndarm und Kolon fand sich ein erhöhter Wasseranteil im Vergleich zum Magen. Ferner war der Gesamtwasseranteil im Gastrointestinaltrakt der Hypoxietiere und der wachstumsretardierten Hyperthermietiere gegenüber der Scheinversuchsgruppe erhöht. Eine posthypoxische Ödementwicklung im Gastrointestinaltrakt neugeborener Ferkel wurde mit der beschriebenen Methode nach unserer Kenntnis bisher nicht quantifiziert. Durch die unter dem Abschnitt Material und Methode beschriebene Vorgehensweise bei der Darmaufbereitung mit entsprechenden Spül- und Trocknungsschritten können geringe Änderungen des Wassergehaltes der einzelnen Gewebeproben nicht vollständig ausgeschlossen werden. Jedoch wurden die entsprechenden Arbeitsschritte sehr vorsichtig und bei allen Proben der einzelnen Versuchsgruppen in übereinstimmender Art und Weise durchgeführt. Eventuell zurückbleibender Darminhalt als relevante Fehlerquelle der Gewichtsbestimmung konnte somit ausgeschlossen werden. Da sowohl die Scheinversuchsgruppen als auch die Hypoxiegruppen die gleiche Darmaufbereitung erhielten, kann ein systematischer Fehler beim Vergleich der Gruppen untereinander ausgeschlossen werden.

In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen konnte nach entsprechendem Ischämie-/Reperfusionsschaden im Gastrointestinaltrakt histopathologisch eine Ödementwicklung nachgewiesen werden (Cassutto et al., 1989; Dabareiner et al., 1993; Darien et al., 1995; Papparella et al., 1997). Eine wesentliche Ursache für die postischämische Ödementwicklung ist die mit der mukosalen Gewebsschädigung einhergehende erhöhte Permeabilität (Henninger et al., 1992; Langer et al., 1993; Dabareiner et al., 1995;

Murthy et al., 1997). Die erhöhte Permeabilität ist u.a. durch die Bildung toxischer Sauerstoffradikale bedingt (Horton & Walker, 1993; Haglund, 1994) und konnte auch beim neugeborenen Ferkel nachgewiesen werden (Clark et al., 1990). Eine altersabhängige Permeabilitätsänderung mit stärker erhöhter Permeabilität bei jüngeren im Vergleich zu älteren Versuchstieren (Ratte und Schwein) konnte ebenfalls gezeigt werden (Cooke & Dawson, 1978; Udall et al., 1981; Clark et al., 1990). Auch scheint dabei ein altersabhängig unterschiedliches Entgiftungsvermögen für freie Radikale eine wesentliche Rolle zu spielen (Clark et al., 1990).

Trotz der beschriebenen Unterschiede im Verhalten von Blutfluss, Sauerstoffangebot und Gefäßwiderstand zwischen aUWR- und NG-Ferkeln nach 180minütiger Reoxygenierung konnten in unseren Untersuchungen bezüglich des Gewebsödems keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Eine mögliche Einflußgröße auf die Ergebnisse, die aus methodischen Gründen nicht weiter berücksichtigt werden konnte, war die unkontrollierte und durch den experimentellen Ablauf nicht beeinflussbare Nahrungsaufnahme bei den Versuchstieren. Neben reifungsabhängigen Änderungen der postprandialen intestinalen Hämodynamik wird auch eine altersabhängige Permeabilitätsänderung im Gastrointestinaltrakt durch aufgenommene Nahrung und deren Zusammensetzung beschrieben (Crissinger & Tso, 1992), wobei dies auch ohne eine zusätzliche Ischämie nachweisbar ist (Velasquez et al. 1993, Crissinger & Burney 1996).

Berücksichtigt werden muß, dass die in den zitierten Untersuchungen beschriebenen, altersabhängigen Veränderungen keine Untersuchung speziell an neugeborenen wachstumsretardierten Tieren beinhalten, so dass Aussagen über eine unterschiedliche Reaktionsweise von wachstumsretardierten und normalgewichtigen Tieren kaum möglich sind. In unseren Untersuchungen zeigte die Hypoxiegruppe ein stärkeres Gewebsödem als die Hyperthermiegruppe, was durch den stärkeren Ischämie-/Reperfusionsschaden in der Hypoxiegruppe mit deutlich stärker erniedrigtem Blutfluß und Sauerstoffangebot erklärt werden kann.

## 5. SCHLUSSFOLGERUNG

Bisher wurden nur in unzureichendem Maße pathogenetisch orientierte Untersuchungen zur näheren Aufklärung der Folgen von aIUWR im Neugeborenenalter durchgeführt. Die eigenen Untersuchungen sollten hierzu einen Beitrag leisten.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sowohl eine schwere Hypoxie als auch moderate Hypoxie mit zusätzlicher Hyperthermie bei NG- und aIUWR-Tieren eine ausgeprägte intestinale Ischämie hervorrufen. Für die aIUWR-Tiere sind offensichtlich zusätzlich die in der Reperfusionsphase nachweisbaren hämodynamischen Effekte mit erneuter Durchblutungsrestriktion relevant. Die erhobenen Befunde liefern einen ersten Beleg dafür, dass hämodynamische Faktoren für das erhöhte Risiko der Ausbildung von intestinalen Läsionen bzw. dem Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis nach perinataler Hypoxie oder Asphyxie bei intrauterin wachstumsretardierten Neugeborenen. Eine zusätzlich bestehende Hyperthermie bei asphyxiebedingter hyperkapnischer Hypoxie muß als zusätzlicher Risikofaktor für das Ausmaß intestinaler Ischämie angesehen werden. Jedoch blieb unklar, welche speziellen Mechanismen die in der Reperfusionsphase nachweisbaren hämodynamischen Effekte bei den wachstumsretardierten Tieren hervorrufen. Das muß durch nachfolgende Untersuchungen geklärt werden.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Adamson ED (1993) Activities of growth factors in pre-implantation embryos. *J Cell Biochem* 53, 280-287.
- Akre O, Ekblom A, Hsieh CC, Trichopoulos D und Adami HO (1996) Testicular nonseminoma and seminoma in relation to perinatal characteristics. *J Natl Cancer Inst* 88, 883-889.
- Allen MC (1984) Developmental outcome and followup of the small for gestational age infant. *Semin Perinatol* 8: 123-156.
- Amess PN, Penrice J, Howard S, Thoresen M, Edwards AD, Cady EB, Wyatt JS und Sams V (1998) Organ pathology following mild hypothermia used as neural rescue therapy in newborn piglets. *Biol Neonate* 73(1):40-6.
- Anderson LL und Dunseth NW(1978) Dietary restriction and ovarian steroids on fetal development in the pig. *Am J Physiol*, 234: E190.
- Anderson LL und Hard DL (1978) Prolonged starvation on fetal brain development and neonatal growth in pig. *Am J Physiol*, 37: 371.
- Anderson PAW, Kleinman CS, Lister G und Talner NS. Cardiovascular function during normal fetal and neonatal development and with hypoxic stress. In: Fetal and neonatal physiology (Second Edition ed.), edited by Polin RA and Fox WW. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 1998, p. 837-890.
- Angelbeck JH und DuBrul EF (1983) The effect of neonatal testosterone on specific male and female patterns of phosphorylated cytosolic proteins in the rat preoptic-hypothalamus, cortex and amygdala. *Brain Research* 264, 277-283.
- Ashton IK, Zapf J, Einschenk I und MacKenzie IZ (1985) Insulin-like growth factors IGF-1 and 2 in human fetal plasma in relationship to gestational age and fetal size during mid pregnancy. *Acta Endocrinol* (Copenh) 110, 558-563.
- Ashworth A (1998) Effects of intrauterine growth retardation on mortality and morbidity in infants and young children. *Eur J Clin Nutr* 52 Suppl 1: S34-41.
- Aumaitre A und Corring T (1978) Development of digestive enzymes in the piglet from birth to 8 weeks. *Nutr Metab* 22: 244-253.
- Avila CG, Harding R, Rees S und Robinson PM (1989) Small intestinal development in growth-retarded fetal sheep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* May; 8(4):507-15.
- Baker J, Liu JP, Robertson EJ und Efstratiadis A (1993) Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 75: 73-82.
- Bakketeig LS (1998) Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation. *Eur J Clin Nutr* Jan 52 Suppl 1:S1-4.
- Bakketeig LS, Butte N, de Onis M, Kramer M, O'Donnell A, Prada JA und Hoffman HJ (1998) Report of the IDECG Working Group on definitions, classifications, causes, mechanisms and prevention of IUGR. *Eur J Clin Nutr* Jan 52 Suppl 1:S94-6.

- Bakketeig LS, Jacobsen G, Hoffman HJ, Lindmark G, Bergsjö P, Molne K und Rodsten J (1993) Pre-pregnancy risk factors of small-for gestational age births among parous women in Scandinavia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72, 273-279.
- Balcazar H und Haas I.D. (1991) Retarded fetal growth patterns and early neonatal mortality in a Mexico city population. *Bull Pan Am Health Organ* 25, 55-63.
- Banda MA, Lefer DJ, Granger DN (1997) Postischemic endothelium-dependent vascular reactivity is preserved in adhesion molecule-deficient mice. *Am J Physiol* Dec;273(6 Pt 2):H2721-5
- Banks W (1986) Applied Veterinary Histologie. Baltimore, The Williams and Wilkins Company.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B und Simmonds SJ (1989) Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 9; 2(8663):577-80.
- Barth A, Bauer R, Gedrange T, Walter B, Linss C, Klinger W (1998) Influence of hypoxia and hyperthermia upon peroxidative and glutathione status in growth-restricted newborn piglets. *Exp Toxicol Pathol*;50:31-3.
- Bassett JM und Hanson C (1998) Catecholamines inhibit growth in fetal sheep in the absence of hypoxemia. *Am J Physiol*, Jun;274(6 Pt 2):R1536-45.
- Bassett NS, Currie MJ, Woodall SM und Gluckman PD (1994) The effects of IGF-I and bGH treatment on placental GLUT 1 gene expression. Growth Regulation Proceedings of the Third International Symposium on Insulin-like Growth factors, Sydney; 4: I 105:72.
- Bassett NS, Currie MJ, Woodall SM, Johnston BM, Batchelor D, Lewis, Skinner S und Gluckman PD (1994) Maternal IGF-I treatment in spontaneously hypertensive rats reduces placental hypertrophy and enhances fetal growth. *Placenta* 15: A4.
- Bassett NS, Gluckmann PD, Breier BH und Ball KT (1989) Growth hormone and insulin-like growth factors in the fetus: regulation and role in fetal growth. Advances in fetal Physiology, Chapter 18, Perinatology Press.
- Bassett NS, Oliver MH, Breier BH und Gluckman PD (1990):The effect of maternal Starvation on plasma insulin-like growth factor I concentration in the late gestation ovine fetus. *Pediatr Res* 27, 401-404.
- Bauer R, Walter B, Gaser E, Rosel T, Kluge H, Zwiener U. (1998a) Cardiovascular function and brain metabolites in normal weight and intrauterine growth restricted newborn piglets - effect of mild hypoxia. *Exp Toxicol Pathol* Sep;50(4-6):294-300.
- Bauer R, Walter B, Hoppe A, Gaser E, Lampe V, Kauf E und Zwiener U (1998b) Body weight distribution and organ size in newborn swine (*sus scrofa domestica*) - a study describing an animal model for asymmetrical intrauterine growth retardation. *Exp Toxicol Pathol* 50: 59-65.
- Bauer R, Walter B, Ihring W, Kluge H, Lampe V und Zwiener U (2000b) Altered renal function in growth-restricted newborn piglets. *Pediatr Nephrol* 14: 735-739.
- Bauer R, Walter B, Kluge H, Zahlten W und Zwiener U (1993) Catecholamine response and cardiovascular reaction to moderate hypoxia in intrauterine growth retarded (IUGR) newborn piglets. 2<sup>nd</sup> World Congress of Perinatal Medicine: 423-426.
- Bauer R, Walter B, Vorwieger G, Bergmann R, Füchtner F und Brust P (2001) Intrauterine growth restriction induces up-regulation of cerebral aromatic amino acid decarboxylase activity in newborn piglets: [18F]fluorodopa positron emission tomography study. *Pediatr Res* 49: 474-480.

- Bauer R, Walter B, Zwiener U (2000) Effect of severe normocapnic hypoxia on renal function in growth-restricted newborn piglets. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* Sep;279(3):R1010-6.
- Bauer R, Zwiener U, Buchenau W, Bergmann R, Beyer R, Beyer GJ, Hoyer D und Lampe V (1991) Interaction between systemic circulation and brain injuries in newborns. *Exp Pathol* 42:197-203.
- Bauer R, Zwiener U, Buchenau W, Hoyer D, Witte H, Lampe V, Burgold K und Zieger M (1989) Restricted cardiovascular and cerebral performance of intra-uterine growth retarded newborn piglets during severe hypoxia. *Biome Biochim Acta* 48 (1989) 9, 697-705.
- Beckett PR, Fiorotto ML, Davis TA und Reeds PJ (1996) Corticosterone has independent effects on tissue maturation and growth in the suckling rat. *Pediatr Res* 39(3):395-400.
- Bell AW, Wilkening RB und Meschia G (1987) Some aspects of placental function in chronically heat-stressed ewes. *J Dev Physiol* 9: 17-29.
- Berry LM, Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, Padbury JF und Ervin MG (1997) Preterm newborn lamb renal and cardiovascular responses after fetal or maternal antenatal betamethasone. *Am J Physiol* 272: R1972-1979.
- Besa ME und Pascual-Leone AM (1984) Effect of neonatal hyperthyroidism upon the regulation of TSH secretion in rats. *Acta Endocrinol* (Copenh)., Jan;105(1):31-9.
- Bian XP, Seidler FJ und Slotkin TA (1992) Promotional role for glucocorticoids in the development of intracellular signalling: Enhanced cardiac and renal adenylate cyclase reactivity to **β**-adrenergic and nonadrenergic stimuli after low-dose fetal dexamethasone exposure. *Journal of Developmental Physiology* 17:289-297.
- Bian XP, Seidler FJ und Slotkin TA (1993) Fetal dexamethasone exposure interferes with establishment of cardiac nonadrenergic innervation and sympathetic activity. *Teratology* 47:109-117.
- Billewicz W und Thomson A (1973) Birthweight in consecutive pregnancies. *J Obstet Gynecol Br Commonw.* 80, 491.
- Block B, Llanos A und Creasy R (1984) Response the of growth-retarded fetus to acute hypoxemia. *Am J Obstet Gynecol* 148:1643-1647.
- Block BS, Schlafer DH, Wentworth RA, Kreitzer LA und Nathanielsz PW (1989) Intrauterine growth retardation and the circulatory responses to acute hypoxemia in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* Dec 161 (6 Pt 1):1576-9.
- Block BS, Schlafer DH, Wentworth RA, Kreitzer LA und Nathanielsz PW (1990) Regional blood flow distribution in fetal sheep with intrauterine growth retardation produced by decreased umbilical placental perfusion. *J Dev Physiol* 13: 81-85.
- Boehm G, Bierbach U, Senger H, Jakobsson I, Minoli I, Moro G, Raiha NC (1991) Activities of lipase and trypsin in duodenal juice of infants small for gestational age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 12(3): 324-7.
- Boros M, Kaszaki J, Ordogh B und Nagy S (1994) Intramucosal pH changes following complete segmental small intestinal ischemia, as compared with the effects of superior mesenteric artery occlusion. *Eur Surg Res* 1994;26(2):76-86.
- Breier BH, Ambler GR, Sauerwein H, Surus A und Gluckman PD (1994) The induction of hepatic somatotrophic receptors after birth in sheep is dependent on parturition associated mechanisms. *J*

*Endocrinol* 141, 101-108.

- Brennan WA Jr und Aprille JR (1985) Regulation of hepatic gluconeogenesis in newborn rabbit: controlling factors in presuckling period. *Am J Physiol* Nov 249(5 Pt 1):E498-505.
- Brown LM, Pottern LM und Hoover RN (1986) Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* 46, 4812-4816.
- Brownlee KG, Ng PC, Henderson MJ, Smith M, Green JH und Dear PR (1992) Catabolic effect of dexamethasone in the preterm baby. *Arch Dis Child* 67 (1 Spec No):1-4.
- Buchmiller TL, Shaw KS, Chopourian HL, Lloyd KC, Gregg JP, Rivera FA Jr, Lam ML, Diamond JM und Fonkalsrud EW (1993) Effect of transamniotic administration of epidermal growth factor on fetal rabbit small intestinal nutrient transport and disaccharidase development. *J Pediatr Surg* 28:1239-44.
- Buckberg GD, Luck JC, Payne DB, Hoffman JIE, Archie JP und Fixler DE (1971) Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres. *J Appl Physiol* 31: 598-664.
- Buckley G, Kvietys P, Parks D, Perry M und Granger D (1985b) Relationship of blood flow and oxygen consumption to ischemic injury in the canine small intestine. *Gastroenterology* 89: 852-857.
- Buckley NM, Brazeau P und Frasier ID (1986) Intestinal and femoral blood flow autoregulation in developing swine. *Biol Neonate* 49(4):229-40.
- Buckley NM, Brazeau P, Frasier I und Gootman P (1985a) Circulatory effects of splanchnic nerve stimulation in developing swine. *Am J Physiol* 248: 69-74.
- Buckley NM, Jarenwattananon M, Gootman P und Frasier I (1987) Autoregulatory escape from vasoconstriction of intestinal circulation in developing swine. *Am J Physiol* 252: 118-124.
- Burrin D, Shulman R, Reeds P, Davis T und Gravitt K (1992) Porcine colostrum and milk stimulate visceral organ and skeletal muscle protein synthesis in neonatal piglets. *J Nutr* 122: 1205-1213.
- Bussey ME, Finley S, LaBarbera A und Ogata ES (1985) Hypoglycemia in the newborn growth-retarded rat: delayed phosphoenolpyruvate carboxykinase induction despite increased glucagon availability. *Pediatr Res* 19(4):363-7.
- Bzoskie I, Blount I, Kashiwai K, Humme J und Padbury JF (1997b): Placental norepinephrine transporter development in the ovine fetus. *Placenta* 18(1):65-70.
- Bzoskie L, Blount L, Kashiwai K, Tseng YT, Hay WW Jr und Padbury JF (1995) Placental norepinephrine clearance: in vivo measurement and physiological role. *Am J Physiol* 269(1 Pt 1):E145-9.
- Bzoskie L, Yen J, Tseng YT, Blount L, Kashiwai K und Padbury JF (1997a) Human placental norepinephrine transporter mRNA: expression and correlation with fetal condition at birth. *Placenta* 18(2-3): 205-10.
- Campara J und Reynolds T (1972) The hepatic circulation in the liver; biology and pathobiology. Arias, J. and Popper, H. New York, Raven Press.
- Campbell DI, Lunn PG, Elia M. (2002) Age-related association of small intestinal mucosal enteropathy with nutritional status in rural Gambian children. *Br J Nutr* Nov;88(5):499-505.
- Carr-Hill R und Prithard C (1985) The Development und Exploitation of Empirical Birthweight Standards. 1<sup>st</sup> ed. Stockton Press: New York.
- Cassutto BH, Misra HP und Pfeiffer CJ (1989) Intestinal post-ischemic reperfusion injury: studies

- with neonatal necrotizing enterocolitis. *Acta Physiol Hung* 73(2-3):363-9.
- Celsi G, Kistner A, Aizman R, Eklof AC, Ceccatelli S, de Santiago A und Jacobson SH (1998) Pre-natal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr Res* Sep;44(3):317-22.
  - Chan WP, Fung ML, Nobiling R und Leung PS (2000) Activation of local renin-angiotensin system by chronic hypoxia in rat pancreas. *Mol Cell Endocrinol* 25 160(1-2):107-14.
  - Chappell BA, Padbury JF, Habib DM, Martinez AM, Thio SL, Burnell EE, Humme JA.(1991): Pulmonary clearance of norepinephrine in lambs. *Pediatr Res* Jan 29(1):93-7.
  - Chu A, Sindelar DK, Neal DW und Cherrington AD (1999) Hepatic and gut clearance of catecholamines in the conscious dog. *Metabolism* 48(2):259-63.
  - Chu CA, Sindelar DK, Neal DW und Cherrington AD (1999) Hepatic and gut clearance of catecholamines in the conscious dog. *Metabolism* 48(2):259-63.
  - Clark ES, Crissinger KD und Granger DN (1990) Oxidant-induced increases in mucosal permeability in developing piglets. *Pediatr Res* 28(1):28-30.
  - Cooke HJ und Dawson DC (1978) Transport characteristics of isolated newborn rabbit ileum. *Am J Physiol* 234(3):E257-61.
  - Coulter CL, Giraud AS, Hooper SB, Parker L und McMillen IC (1990) Fetal asphyxia stimulates an increase in fetal plasma catecholamines and [Met]-enkephalin-arg6-phe7 in the late-gestation sheep fetus. *J Dev Physiol* 14(5):267-72.
  - Creasy RK und Resnik R (1994) Intrauterine Growth Restriction. In: Creasy R.K., eds. Maternal-fetal medicine: principle and practice. 3d ed. Philadelphia:Saunders, 1994:558-574.
  - Crissinger K (1994) Regulation of hemodynamics and oxygenation in developing intestine: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* (suppl 396):8-10.
  - Crissinger K (1995) Animal Models of Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20 (1):17-22.
  - Crissinger K und Burney DL (1991) Postprandial hemodynamics and oxygenation in developing piglet intestine. *Am J Physiol* 260: G951-G957.
  - Crissinger K und Burney DL (1996) Intestinal oxygenation and mucosal permeability with luminal mother's milk in developing piglets. *Pediatr Res* 40(2):269-75
  - Crissinger K und Tso P (1992) The role of lipids in ischemia/reperfusion-induced changes in mucosal permeability in developing piglets. *Gastroenterology* 102(5): 1693-9.
  - Crissinger K, Grisham MB und Granger D (1989c) Developmental biology of oxidant-producing enzymes and antioxidants in the piglet intestine. *Pediatr Res* 25:612-616.
  - Crissinger KD und Granger D (1989a) Intestinal blood flow and oxygen consumption: responses to hemorrhage in the developing piglet. *Pediatr research* 26(2): 102-105.
  - Crissinger KD und Granger D (1989b) Mucosal Injury Induced by Ischemia and Reperfusion in The Piglet Intestine: Influences of Age and Feeding. *Gastroenterology* 97: 920-6
  - Crissinger KD, Kvietys PR und Granger D (1988) Developmental intestinal vascular responses to venous pressure elevation. *Am J Physiol* 254:658-663.
  - Cristol JP, Thiernemann C, Mitchell JA, Walder C und Vane JR (1993) Support of renal blood flow



after ischaemic-reperfusion injury by endogenous formation of nitric oxide and of cyclooxygenase vasodilator metabolites. *Br J Pharmacol* 109(1):188-94.

- Cunningham FG (1997): „Fetal growth restriction.“ In: Cunningham F.G., eds. Williams Obstetrics. 20<sup>th</sup> ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange 1997: 839-854.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ (1996) Birth weight and adult hypertension and diabetes mellitus in US men. *Am J Hypertens* 9, 11A.
- D'Ercole AJM (1991) Modern Concepts of Insulin-Like Growth Factors. In Spencer EM (ed). Elsevier: New York, pp 9-24.
- Dabareiner RM, Snyder JR, Sullins KE, White NA 2<sup>nd</sup> und Gardner IA (1993) Evaluation of the microcirculation of the equine jejunum and ascending colon after ischemia and reperfusion. *Am J Vet Res* 54: 1683-92.
- Dabareiner RM, Snyder JR, White NA, Pascoe JR, Harmon FA, Gardner I, Woliner MJ, Pinney D und Sullins KE (1995) Microvascular permeability and endothelial cell morphology associated with lowflow ischemia/reperfusion injury in the equine jejunum. *Am J Vet Res* 56(5):639-48.
- Dahri S, Snoeck A, Reusens-Billen B, Remacle C und Hoet JJ (1991) Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. *Diabetes* 40 Suppl 2:115-20.
- Darien BJ, Stone WC, Dubielzig RR und Clayton MK (1995) Morphologic changes of the ascending colon during experimental ischemia and reperfusion in ponies. *Vet Pathol* 32(3):280-8.
- De Roth L und Downie HG (1976) Evaluation of viability of neonatal swine. *Can Vet J* 17: 275-279.
- Deayton JM, Young IR und Thorburn GD (1993) Early hypophysectomy of sheep fetuses: effects on growth, placental steroidogenesis and prostaglandin synthesis. *J Reprod Fertil* 97, 513-520.
- Desai M, Crowther NJ, Ozanne SE, Lucas A und Hales CN (1995) Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life. *Biochem Soc Trans.* May;23(2):331-5.
- Domenech JS, Garcia RC, Sastain JM, Loyola AQ und Oroz JS (1976) Pancuronium bromide: an indirect sympathomimetic agent. *Br J Anaesth* Dec;48(12):1143-8.
- Donovan SM, Zijlstra RT und Odle J (1994) Use of the piglet to study the role of growth factors in neonatal intestinal development. *Endocr Regul*, Dec;28(4):153-162.
- Dougherty CR und Jones AD (1982) The determinants of birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 144:190-200.
- Edelstone D, Rudolph A und Heyman M (1980) Effects of hypoxemia and decreasing umbilical flow on liver and ductus venosus blood flow in fetal lambs. *Am J Physiol* 238 (Heart Circ.Physiol.7): H656-663.
- Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS und Seckl JR. (1996) 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in determining tissue-specific glucocorticoid effects. *Steroids* 61(4):263-9.
- Eisenhauer CL, Matsuda LS, Uyehara CF (1994) Normal physiologic values of neonatal pigs and the effects of isoflurane and pentobarbital anesthesia. *Lab Anim Sci* 44: 245-252.
- Ekbom A, Hsieh CC, Lipworth L, Wolk A, Pontén J, Adami HO und Trichopoulos D (1996) Perinatal characteristics in relation to incidence of and mortality from prostate cancer. *Br Med J* 313, 337-341.
- Ekbom A, Trichopoulos D, Adami H.O, Hsieh CC und Lan SJ (1992) Evidence of prenatal influ-

- ences on breast cancer risk. *Lancet* 340, 1015-1018.
- Elder DE, Bolton DP, Dempster AG, Taylor BJ, Broadbent RS (1996) Pathophysiology of overheating in a piglet model: findings compared with sudden infant death syndrome. *J Paediatr Child Health* 32:113-119.
  - Evain-Brion D, Mirlesse V, Alsat E, Frankenne F (1992) Placental growth hormone levels in normal and pathological pregnancies. *Horm. Res* 37 (suppl 4):7.
  - Fall CH, Barker DJ, Osmond C, Winter PD, Clark PM und Hales CN (1992) The relation of infant feeding to adult serum cholesterol and death from ischemic heart disease. *Br Med J* 304, 801-805.
  - Fall CH, Osmond C, Barker DJ, Clark PM, Hales CN, Stirling Y und Meade TW (1995a) Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 18;310: 428-32.
  - Fall CH, Vijayakumar M, Barker DJ, Osmond C und Duggleby S (1995b) Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ* 7;310(6971):17-9.
  - Fan WQ, Smolich JJ, Wild J, Yu VY und Walker AM (1996) Nitric oxide modulates regional blood flow differences in the fetal gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 271(4 Pt 1):G598-604.
  - Fancourt R, Campbell S, Harvey D und Norman AP (1976) Follow-up study of small-for-dates babies. *Br Med J* 12;1(6023):1435-7.
  - Flake AW, Villa RL, Adzick NS und Harrison MR (1987) Transamniotic fetal feeding. II. A model of intrauterine growth retardation using the relationship of "natural runting" to uterine position. *J Pediatr Surg* 22: 816-819.
  - Fowden A (1989) The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol (Oxf.)* 12, 173-182
  - Fowden A (1993) Insulin deficiency: effect on fetal growth and development. *J Paediatr Child Health* 29, 6-11.
  - Fowden A (1995) Endocrine Regulation of Fetal Growth. *Reprod Fertil Dev* 7, 351-363.
  - Fowden A und Silver M (1995) The effects of thyroid hormones on oxygen and glucose metabolism in the sheep fetus during late gestation. *J Physiol (Lond.)* 482, 203-213.
  - Fowden A, Bloom S, Comline R und Silver M (1986) The endocrine pancreas of the fetal pig. In: Swine in Biomedical research. Ed.: Tumbleson M. New York, Plenum Press.
  - Fowden AL (2001) Growth and metabolism. In Fetal growth and development (eds R Harding, AD Bocking), pp. 44-69. Cambridge: Cambridge University Press.
  - Friedmann JE, Yun JS und Patel YM (1993) Glucocorticoids regulate the induction of phosphoenol pyruvate carboxykinase gene transcription during diabetes. *J Biol Chem* 268:12952-12957.
  - Furness J und Costa M (1987) The enteric nervous system. Churchvill Livingston.
  - Gagnon R, Challis J, Johnston L und Fraher L (1994) Fetal endocrine responses to chronic placental embolization in the late-gestation ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 170(3):929-38.
  - Gagnon R, Murotsuki J, Challis JR, Fraher L und Richardson BS (1997) Fetal sheep endocrine responses to sustained hypoxemic stress after chronic fetal placental embolization. *Am J Physiol* 272(5 Pt 1):E817-23.
  - Gallaher BW, Breier BH, Oliver MH, Harding JE und Gluckman PD (1992) Ontogenic differences in the nutritional regulation of circulating IGF binding proteins in sheep plasma. *Acta Endocrinol Copenhagen* 126: 49-54.

- Gallaher BW, Oliver MH, Eichhorn K, Kessler U, Kiess W, Harding JE, Gluckman PD und Breier BH (1994) Circulating insulin-like growth factor II/mannose-6-phosphate receptor and insulin-like growth factor binding proteins in fetal sheep plasma are regulated by glucose and insulin. *Eur J Endocrinol* 131: 398-404.
- Gaser E (1999) Der Einfluß von intrauteriner Wachstumsretardierung auf die Durchblutung im Splanchnikusgebiet bei hämorrhagischer Hypotension, Hypoxie und Asphyxie bei neugeborenen Ferkeln. (Inaugural-Dissertation), Jena: Friedrich-Schiller-Universität, 1999.
- Gilmour RS, Li J, Saunders JC, Fowden AL und Silver M (1994) Molecular mechanisms involved in the IGF-II/IGF-I switch in the perinatal sheep. *Growth Reg* 4, 45A.(Abstr.).
- Girard J, Ferre P, Pegorier JP und Duee PH (1992) Adaptations of glucose and fatty acid metabolism during perinatal period and suckling-weaning transition. *Physiol Rev* 72(2):507-62.
- Gisolfi CV, Matthes RD, Kregel KC und Oppliger R (1991) Splanchnic sympathetic nerve activity and circulating catecholamines in the hyperthermic rat. *J Appl Physiol* 70(4):1821-6.
- Gluckman PD und Harding JE (1997) Fetal growth retardation: underlying endocrine mechanisms and postnatal consequences. *Acta Paediatrica* 86 Suppl. 422: 69-72.
- Gluckmann PD (1986) The role of pituitary hormones, growth factors and insulin in the regulation of fetal growth. *Oxford Rev Reprod Biol* 8, 1-60.
- Gluckmann PD (1995) The endocrine regulation of fetal growth in late gestation – The role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1047-1050.
- Goland RS, Jozak S, Warren WB, Conwell IM, Stark RI und Tropper PJ (1993) Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1174-1179
- Goldstein R, Hebiguchi T, Luk G, Taqi F, Guilarte T, Franklin F, Niemiec P und Dudgeon D (1986) A piglet model for infant total parenteral nutrition studies. In: Swine in Biomedical research. Ed.: Tumbleson, M. New York, Plenum Press.
- Goodman HG, Grumbach MM und Kaplan SL (1968) Growth and growth hormone. II A comparison of isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism. *N.Eng.J.Med.* 278, 57-68.
- Gootman P (1986) Development of central autonomic regulation of cardiovascular function. In: Developmental Neurobiology of the Autonomic Nervous System. Ed.: Gootman P, The Human Press Inc.
- Granger DN, Richardson PD, Kvietys PR und Mortillaro NA (1980) Intestinal blood flow. *Gastroenterology* 78(4):837-63.
- Granger HJ und Shepherd AP Jr. (1973) Intrinsic microvascular control of tissue oxygen delivery. *Microvasc Res* Jan 5(1):49-72.
- Green LR, Kawagoe Y, Hill DJ, Richardson BS und Han VK (2000) The effect of intermittent umbilical cord occlusion on insulin-like growth factors and their binding proteins in preterm and near-term ovine fetuses. *J Endocrinol* 166(3):565-77.
- Greenway C und Stark R (1982) Hepatic vascular bed. *Physiol Rev* 44: 57-69.
- Grim E und Lindseth E (1958) Distribution of blood flow to the tissues of small intestine of the dog.

*Univ Minn Med Bull* 30: 138-145.

- Gruenwald P (1965) Terminology of infants of low birth weight. *Dev Med Child Neurol* 7: 578-580.
- Grund F, Sommerschild HT, Winecoff A, Ujhelyi MR, Tonnessen T, Kirkeboen KA, Rutlen DL und Ilebekk A (1997) Importance of nitric oxide in hepatic arterial blood flow and total hepatic blood volume regulation in pigs. *Acta Physiol Scand* 161(3): 303-9.
- Gu X, Simons FE und Simons KJ (1999) Epinephrine absorption after different routes of administration in an animal model. *Biopharm Drug Dispos* 20(8): 401-5.
- Guaschino S, Spinillo A, Stola E, Pesando PC, Gancia GP und Rondini G (1986) The significance of Ponderal Indice as a prognostic factor in a low-birth weight population. *Biol Res Preg Perinatol* 7,121-127.
- Gustaw P, Pawlik WW, Czarnobilski K, Sendur R und Konturek SJ (1994) Nitric oxide is involved in the mediation of gastric blood flow and tissue oxygenation. *J Physiol Pharmacol* 45(3):361-8.
- Haglund U (1994) Gut ischaemia. *Gut* 35(1 Suppl):S73-6.
- Haglund U, Bulkley GB und Granger DN (1987) On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. Clinical review. *Acta Chir Scand* 153(5-6):321-4.
- Hahn T, Barth S, Graf R, Engelmann M, Beslagic D, Reul JM, Holsboer F, Dohr G und Desoye G (1999) Placental glucose transporter expression is regulated by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1445-1452.
- Hale SL, Alker KJ und Kloner RA (1988) Evaluation of nonradioactive, colored microspheres for measurement of regional myocardial blood flow in dogs. *Circulation* 78: 428-434.
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C und Winter PD (1991) Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J* 303, 1019-1022.
- Hamlin R, Marsland W und Smith C (1962) Fractional distribution of right ventricular output in the lungs of dogs. *Circ Res* 10: 763-766.
- Han VKM und Fowden AL (1994) Paracrine regulation of fetal growth. In „Early Fetal Growth and Development“. (Eds R.H.T. Wards, S.K. Smith and D.Donnai) pp.275-291 (Royal College of Obstetrics and Gynaecology Press:London.).
- Han VMK und Hill DJ (1992) The involvement of insulin-like growth factors in embryonic and fetal development. In *The Insulin-like growth factors: Structure and biological functions.* (ed P Schonfield), pp. 178-220. New York: Oxford University Press.
- Han VMK und Hill DJ (1994) Growth factors in fetal growth. In *Textbook of fetal physiology* (eds GD Thorburn, R Harding), pp. 48-69. Oxford: Oxford University Press.
- Hanssens M, Scheidt P, Keirse M und Van Assche FA (1996) Birthweight relates to risk of pre-eclampsia in later life. *J Soc Gynecol Invest* 3, 303A.
- Harel S, Shapira Y, Hartzler J, Teng EL, Quiligan E und Van Der Meulen JP (1978) Neuromotor development in relation to birth weight in rabbits. *Biol neonate* 33:1-7.
- Harris AG und Skalak TC (1996) Effects of leukocyte capillary plugging in skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 271(6 Pt 2):H2653-60.
- Harvey D, Prince J, Bunton J, Parkinson C und Campbell S (1982) Abilities of children who were small-for-gestational-age babies. *Pediatrics* 69(3):296-300.

- Hass JD, Balcazar H und Caultfield L (1987) Variations in early neonatal mortality for different types of fetal growth retardation. *Am J Phys Anthropol* 76, 467-473.
- Henninger DD, Snyder JR, Pascoe JR und Dilling GW (1992) Microvascular permeability changes in ischemia/reperfusion injury in the ascending colon of horses. *J Am Vet Med Assoc* 15;201(8):1191-6.
- Heymann MA, Payne BD, Hoffman JIE und Rudolph AM (1977) Blood flow measurement with radionuclide-labeled particles. *Progr Cardiovasc Dis* 20: 55-79.
- Hill DE (1985) Swine in perinatal research: An overview. (Vol. 2). London: Plenum Press.
- Hill DE, Myers RE, Holt A, Scott RE und Cheek DB (1971) Fetal Growth Retardation by Experimental Placental insufficiency in the Rhesus Monkey. *Biol neonate* 19:68-82.
- Hill DJ (1989) Growth factors and their cellular actions. *Reprod Fertil* 85, 723-734.
- Hill RM, Verniaud WM, Deter RL, Tennyson LM, Rettig GM, Zion TE, Vorderman AL, Helms PG, McCulley LB und Hill LL (1984) The effect of intrauterine malnutrition on the term infant. A 14-year progressive study. *Acta Paediatr Scand* 73(4):482-7.
- Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV und Van Velzen D (1992) The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 296-301.
- Hoang TV, Choe EU, Burgess RS, Cork RC, Flint LM und Ferrara JJ (1996a) Characterization of alpha-adrenoceptor activity in the preterm piglet mesentery. *J Pediatr Surg* 31(12):1659-62.
- Hoang TV, Choe EU, Lipton HL, Hyman AL, Flint LM und Ferrara JJ (1996b) Effect of maturation on alpha-adrenoceptor activity in newborn piglet mesentery. *J Surg Res* 61 (2):330-8.
- Hoffmann HJ und Bakketeig LH (1984) Heterogeneity of intrauterine growth retardation and recurrence risks. *Semin Perinatol* 8,15-24.
- Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA und Gluckman PD (1997) Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 82(2):402-6.
- Homer-Vanniasinkam S, Crinnion JN und Gough MJ (1997) Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 14(3):195-203.
- Hooper SB, Bocking AD, White SE, Fraher LJ, McDonald TJ und Han VK (1994) Catecholamines stimulate the synthesis and release of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) by fetal sheep liver in vivo. *Endocrinology* 134(3):1104-12.
- Hooper SB, Coulter CL, Deayton JM, Harding R und Thorburn GD (1990) Fetal endocrine responses to prolonged hypoxemia in sheep. *Am J Physiol* 259(4 Pt 2):R703-8.
- Horton JW und Walker PB (1993) Oxygen radicals, lipid peroxidation, and permeability changes after intestinal ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol* 74(4):1515-20.
- Hrbek A, Iversen K und Olsson T (1982) Evaluation of cerebral function in newborn infants with fetal growth retardation. *Adv Neurol* 32: 89-95.
- Hytten FE und Paintin D (1963) Increase in plasma volume during pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 70, 402.
- Idval I, Aronson K, Nilson L und Noslin B (1979) Evaluation of microsphere method for determination of cardiac output and flow distribution in the rat. *Eur Surg Res* 2: 423-433.

J Trauma Apr 23(4):312-6.

- Jaffe H, Corday E und Alpern H (1963) Factors which activate the coronary collateral circulation. A study with radioactive beads. *J Nuc Med* 4: 201.
- Jansen RD, Hayden MK und Ogata ES (1984) Effects of asphyxia at birth on postnatal glucose regulation in the rat. *J Dev Physiol* 6(6):473-83.
- Jelinek J und Jensen A (1991) Catecholamine concentrations in plasma and organs of the fetal guinea pig during normoxemia, hypoxemia, and asphyxia. *J Dev Physiol* 15(3):145-52.
- Jensen A, Garnier Y, Berger R (1999): Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 84:155-172.
- Jensen A, Klonne HJ, Detmer A und Carter AM (1996) Catecholamine and serotonin concentrations in fetal guinea-pig brain: relation to regional cerebral blood flow and oxygen delivery in the growth-restricted fetus. *Reprod Fertil Dev* 8: 355-364.
- Jensen EC und Harding JE (1996) Effects of acute IGF-I infusion to the growth retardet fetal sheep. Proceedings of the New Zealand / Australien Perinatal Society, Adalaide (abstracts).
- Jensen EC, Harding JE, Bauer MK und Gluckman PD (1999b) Metabolic effects of IGF-I in the growth retarded fetal sheep. *J Endocrinol* 161: 485-494.
- Johnson PC (1986) Autoregulation of blood flow. *Circ Res Nov* 59(5):483-95.
- Jones C, Harding J, Gu W und Lafeber H (1988) Placental metabolism and endocrine effects in relation to the control of fetal and placental growth. In: The endocrine control of the Fetus. Ed.: Künzel W. und Jensen A., Heidelberg, Springer-Verlag.
- Jones CT und Rurak D (1976) The distribution and clearances of hormones and metabolites in the circulation of the foetal sheep. *J Exp Physiol Cogn Med Sci* 61(4):287-95.
- Jones CT und Ritchie JW (1978) The metabolic and endocrine effects of circulating catecholamines in fetal sheep. *J Physiol (Lond.)* 285:395-408.
- Jones CT und Robinson JS (1983) Studies on experimental growth retardation in sheep. Plasma catecholamines in fetuses with small placenta. *J Dev Physiol* 5(2):77-87.
- Jungermann K und Katz N (1989) Functional specialization of different hepatocyte populations. *Physiol Rev* 69(3):708-64.
- Karalis K, Goodwin G und Majzoub JB (1996) Cortisol blockade of progesterone: A possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor. *Nat Med* 2:556-560.
- Kenney MJ, Barney CC, Hirai T und Gisolfi CV (1995) Sympathetic nerve responses to hyperthermia in the anesthetized rat.“ *J Appl Physiol* 78(3):881-9.
- Kessel SS, Kleinman JC, Koontz AM, Hogue CJ und Berendes HW (1988) Racial differences in pregnancy outcomes. *Clin Perinatol Dec*; 15(4):745-54.
- Kjellmer I, Thordstein M und Wennergren M (1992) Cerebral function in the growth-retarded fetus and neonate. *Biol Neonate* 62: 265-270.
- Klebanoff MA, Meirik O und Berendes HW (1989) Second-generation consequences of small-for dates birth. *Pediatrics* 84(2):343-7.
- Kliegman RM (1989) Alterations of fasting glucose and fat metabolism in intrauterine growth-retarded newborn dogs. *Am J Physiol* 256(3 Pt 1):E380-5.
- Korthuis RJ, Smith JK und Carden DL (1989) Hypoxic reperfusion attenuates postischemic mi-

- crovascular injury. *Am J Physiol* 256(1 Pt 2):H315-9.
- Koupilova I, Leon DA und Vagerö D (1997) Can confounding by sociodemographic and behavioural factors explain the association between size at birth and blood pressure at age 50 in Sweden? *J Epidemiol Comm Health* 51, 14-18.
  - Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Gross R und Heusch G (1991) Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored microspheres. *Circulation* 83: 974-982.
  - Kregel KC und Gisolfi CV (1990) Circulatory responses to vasoconstrictor agents during passive heating in the rat. *J Appl Physiol* 68(3):1220-7.
  - Kregel KC, Johnson DG, Tipton CM und Seals DR (1990) Arterial baroreceptor reflex modulation of sympathetic-cardiovascular adjustments to heat stress. *Hypertension* 15: 497-504.
  - Kregel KC, Stauss H und Unger T (1994) Modulation of autonomic nervous system adjustments to heat stress by central ANG II receptor antagonism. *Am J Physiol* 266(6 Pt 2):R1985-91.
  - Kregel KC, Wall PT und Gisolfi CV (1988) Peripheral vascular responses to hyperthermia in the rat. *J Appl Physiol* 64: 2582-2588.
  - Kubes, P., M. Suzuki, and D. Granger (1991) Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 4651-4655.
  - Lafeber HN, Rolph TP und Jones CT (1984) Studies on the growth of the fetal guinea pig. The effects of ligation of the uterine artery on organ growth and development. *J Dev Physiol* 6(6):441-59.
  - Lagercrantz H und Bistoletti P (1977) Catecholamine release in the newborn infant at birth. *Pediatr Res* 11(8):889-93.
  - Lang U, Baker RS, Khoury J und Clark KE (2000) Effects of chronic reduction in uterine blood flow on fetal and placental growth in the sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279(1):R53-9.
  - Langer JC, Sohal SS und Mumford DA (1993) Mucosal permeability in the immature rat intestine: effects of ischemia-reperfusion, cold stress, hypoxia, and drugs. *J Pediatr Surg* 28(10):1380-3; discussion 1384-5.
  - Langley SC und Jackson AA (1994) Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci (Lond)*, Feb;86(2):217-22; discussion 121.
  - Langley-Evans SC (1997) Intrauterine programming of hypertension by glucocorticoids. *Life Sci* 60: 1213-1221.
  - Langley-Evans SC (1997) Intrauterine programming of Hypertension by Glucocorticoids. *Life Science* Vol.60, No.15pp. 1213-1221.
  - Langley-Evans SC, Gardner DS und Jackson AA (1996a) Maternal protein restriction influences the programming of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Nutr* 126: 1578-1585.
  - Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R, Gardner DS, Edwards CR, Jackson AA und Seckl JR (1996) Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta* 17(2-3):169-72.
  - Lanoue L, Liu XJ und Koski KG (1999) Postnatal profiles of glycogenolysis and gluconeogenesis are modified in rat pups by maternal dietary glucose restriction. *J Nutr* 129(4):820-7.
  - Larsen R (1990) Anästhesie. München, Wien, Baltimore, Urban & Schwarzenberg.

- Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M (1991) Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 29(3):219-25.
- Latimer AM, Hausman GJ, McCusker RH und Buonomo FC (1993) The effects of thyroxine on serum and tissue concentrations of insulin like growth factors (IGF-I and -II) and IGF-binding proteins in the fetal pig. *Endocrinology* 133, 1312-1319.
- Lauth W (1977) Hepatic vasculature, a conceptual review. *Gastroenterology* 73: 1163-1169.
- Lauth W (1980) Hepatic nerves: a review of their functions and effects. *Can J Physiol Pharmacol* 58(2): 106-121.
- Lauth W und Greenway C (1982) Conceptual Review of hepatic vascular bed. *Hepatology* 7 (5): 957-963.
- Law CM und Shiell AW (1996) Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systemic review of the literature. *J Hypertens* 14, 935-941.
- Law CM, Gordon GS, Shiell AW, Barker DJ und Hales CN (1995) Thinness at birth and glucose tolerance in seven-year-old children. *Diabet Med* 12(1):24-9.
- Lebenthal E, Nitzan M, Lee PC, Chrzanowski BL und Krasner J (1981) Effect of intrauterine growth retardation on the activities of fetal intestinal enzymes in rats. *Biol Neonate* 39(1-2):14-21
- Lee JC, Werner JC und Downing SE (1980) Adrenal contribution to cardiac responses elicited by acute hypoxia in piglets. *Am J Physiol* 239 H751-755.
- Lefer AM & Lefer DJ (1993) Pharmacology of the endothelium in ischemia-reperfusion and circulatory shock. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 33:71-90.
- Lefer AM & Ma XL (1993) Cytokines and growth factors in endothelial dysfunction. *Crit Care Med* Feb;21(2 Suppl):S9-14.
- Lefer AM und Lefer DJ (1999) Nitric oxide. II. Nitric oxide protects in intestinal inflammation. *Am J Physiol* 276(3 Pt 1):G572-5.
- Leon D.A. und Ben-Shlomo Y (1997) Pre-adult Influences on Cardiovascular Disease and Cancer. In: Kuh D., Ben-Shlomo Y. (eds). „A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology.“ Oxford University Press: Oxford.
- Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero D, Lithell UB und McKeigue PM (1996) Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *Br Med J* 312, 401-406.
- Lerman J, Oyston JP, Gallagher TM, Miyasaka K, A. G, Volgyesi GA und Burrows FA (1990) The minimum alveolar concentration (MAC) and hemodynamic effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane in newborn swine. *Anesthesiology* 73: 717-721.
- Leung PS (2001) Local Renin-Angiotensin System in the Pancreas: The Significance of Changes by Chronic Hypoxia and Acute Pancreatitis. *J Pancreas* 2(1):3-8.
- Leung PS und Carlsson PO (2001) Tissue renin-angiotensin system: its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas. *J Mol Endocrinol* Jun 26(3):155-64.
- Levene ML, Kornberg J und Williams TH (1985) The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in newborn infants. *Arch Dis Child* 60: 10-14.



- phalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev* 11: 21-26.
- Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC und Seckl JR (1996) Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 64: 412-418.
  - Li J, Saunders JC, Fowden AL, Dauncey MJ und Gilmour RS (1998) Transcriptional regulation of insulin-like growth factor-II gene expression by cortisol in fetal sheep during late gestation. *J Biol Chem* 273: 10586-10593.
  - Li J, Saunders JC, Gilmour RS, Silver M, Fowden AL (1993) Insulin like growth factor-II messenger ribonucleic acid expression in fetal tissues of the sheep during late gestation: effects of cortisol. *Endocrinology* 132,2083-2089.
  - Lin CC, Lindheimer MD, River P und Moawad AH (1982) Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1;142(3):255-60.
  - Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB und Leon DA (1996) Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 17; 312 (7028):406-10.
  - Liu J, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ und Efstratiadis A (1993) Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell* 8;75(1):59-72.
  - Llanos AJ, Green JR, Creasy RK und Rudolph AM (1980) Increased heart rate response to parasympathetic and beta adrenergic blockade in growth-retarded fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 15; 136(6):808-13.
  - Lovinger RD, Kaplan SL und Grumbach MM (1975) Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycemia and microphallus. 4 cases secondary to hypothalamic hormone deficiency. *J Pediatr* 87, 1171-1181.
  - Low JA, Handley-Derry MH, Burke SO, Peters RD, Pater EA, Killen HL und Derrick EJ (1992) Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol* 167, 1499-1505.
  - Lü F, Han V, Milne W, Fraser M, Carter A, Berdusco E und Challis J (1994) Regulation of insulin like growth factor-II gene expression in the ovine fetal adrenal gland by adrenocorticotrophic hormone and cortisol. *Endocrinology* 134; 2628-2635.
  - Lundeen G, Manohar M und Parks C (1983) Systemic Distribution of Blood flow in swine while awake and during 1,0 and 1,5 MAC Isoflurane anesthesia with or without 50% nitrous oxide. *Anesth Anal* 62:499-512.
  - Lunn PG, Northrop-Clewes CA und Downes RM (1991) Intestinal permeability, mucosal injury and growth faltering in Gambian infants. *Lancet* 12;338(8772):907-10.
  - Mace TP, Azar GJ, Lee RD, Choe EU, Burgess RS, Cork RC, Flint LM, Ferrara JJ (1998) Effects of severe hypoxemia on mesenteric blood flow in neonatal piglets. *J Surg Res* Dec;80(2):287-94.
  - Magnus P, Bakketeig LS und Skjaerven R (1993) Correlation of birth weight and gestational age across generations. *Ann Hum Biol* 20, 231-238.
  - Makowski EL, Meschia G, Droegemueller W und Battaglia FC (1968) Measurement of umbilical

- arterial blood flow to the sheep placenta and fetus in utero. *Circ Res* 23: 623-631.
- Malik A, Kaplan J und Saba T (1976) Reference sample method for cardiac output and regional blood flow determination in the rat. *J Appl Physiol* 40: 472-474.
  - Mallard C, Loeliger M, Copolov D und Rees S (2000) Reduced number of neurons in the hippocampus and the cerebellum in the postnatal guinea-pig following intrauterine growth-restriction. *Neuroscience* 100: 327-333.
  - Manohar M und Parks (1986) Hemodynamic Effects of Halothan-O<sub>2</sub> and Halothan-Nitrous oxide anesthesia in swine: Comparisariions with equipotent Isoflurane, Enflurane and Sevoflurane Anesthesia. In.: Swine in Biomedical Research. Ed.: Tumbleson M, New York, Plenum Press.
  - Martyn CN, Barker DJ und Osmond C (1996) Mothers pelvic size, fetal growth and death from stroke in men. *Lancet* 348, 1264-1268.
  - Massett MP, Johnson DG und Kregel KC (1996) Cardiovascular and sympathoadrenal responses to heat stress following water deprivation in rats. *Am J Physiol* 270(3 Pt 2):R652-9.
  - Massett MP, Lewis SJ und Kregel KC (1998b) Effect of heating on the hemodynamic responses to vasoactive agents. *Am J Physiol* 275(3 Pt 2):R844-53.
  - Massett MP, Lewis SJ, Bates JN und Kregel KC (1998a) Effect of heating on vascular reactivity in rat mesenteric arteries. *J Appl Physiol* 85(2):701-8.
  - Massett MP, Lewis SJ, Stauss HM, Kregel KC (2000) Vascular reactivity and baroreflex function during hyperthermia in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 279(4):R1282-9.
  - Matthews SG (2000) Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res* 47: 291-300.
  - Mayfield SR, Stonestreet BS, Shaul PW, Brubakk AM, Susa J und Oh W (1989) Plasma catecholamine concentrations of newborn piglets in thermoneutral and cold environments. *J Dev Physiol* 11(6):331-4.
  - McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC und Bennett PH (1994) Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotyp, or surviving small baby genotyp. *Br Med J* 308, 942-945.
  - McCormick MC (1985) The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 312:82-90.
  - McGarry EE und Beck JC (1972) Biological effects of non-primate prolactin and human placental lactogen. In Wolstenholme GEW& KnightJ (eds). Lactogenic Hormones. Churchill-Livingstone: London, p361.
  - McGill HC Jr, Mott GE, Lewis DS, McMahan CA und Jackson EM (1996) Early determinants of adult metabolic regulation: Effect of infant nutrition on adult lipid and lipoprotein metabolism. *Nutr Rev* 54 (2Pt2): S31-40.
  - McGregor IA, Wilson ME und Billewicz WZ (1983) Malarial infection of the placenta. *Trans R. Soc Trop Med Hyg* 77, 232.
  - Menger MD, Rucker M und Vollmar B (1997) Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/ reperfusion: on the mechanisms of capillary "no-reflow". *Shock* 8(1):2-7.
  - Menger MD, Steiner D und Messmer K (1992) Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated

muscle: significance of "no reflow". *Am J Physiol* 263(6 Pt 2):H1892-900.

- Meretoja OA, Takkunen O, Heikkilä H und Wegelius U (1985) Haemodynamic response to nitrous oxide during high-dose fentanyl pancuronium anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 29(1):137-41.
- Merlet Benichou C, Gilbert T, Muffat Joly M, Lelievre Pegorier M und Leroy B (1994) Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol* 8: 175-180.
- Mesiano S, Young IR, Hey AW, Browne CA und Thorburn GD (1989) Hypophysectomy of the fetal lamb leads to a fall in the plasma concentration of insulin like growth factor I (IGF-1) but not IGF-II. *Endocrinology* 124, 1485-1491.
- Meyberg R, Boos R, Babajan A, Ertan AK, Schmidt W (2000) Intrauterine Wachstumsretardierung – Perinatale Mortalität und postnatale Morbidität in einem Perinatalzentrum. *Z Geburtshilfe Neonatol* 204: 218-223.
- Michels KB, Trichopoulos D, Robins JM, Rosner BA, Manson J, Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Speizer FE und Willett WC (1996) Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 348, 1542-1546.
- Milner RDG (1988) Endocrine control of fetal growth. In "Perinatal Nutrition". (Ed B.S.Lindblad) pp.45-62 (Academic Press:London).
- Milner RDG und Hill DJ (1985) Fetal growth control: the role of insulin and related peptides. *Clin. Endocrinol.* 21, 415-433.
- Mirlesse V, Franken F, Alsat E, Poncelet M, Hennen G und Evain-Brion D (1993) Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 34, 439-442.
- Mosier HD Jr, Dearden LC, Jansons RA, Roberts RC und Biggs CS (1982) Disproportionate growth of organs and body weight following glucocorticoid treatment of the rat fetus. *Dev Pharmacol Ther* 4: 89-105.
- Mott GE, Lewis DS und McGill HC Jr (1991) Programming of cholesterol metabolism by breast and formula feeding Ciba Found Symp.; 156:56-66; discussion 66-76.
- Mount LE (1959) The metabolic rate of the newborn pig in relation to environmental temperature and to age. *J Physiol* 147: 333-345.
- Murotsuki J, Challis JR, Han VK, Fraher LJ, Gagnon R (1997) Chronic fetal placental embolization and hypoxemia cause hypertension and myocardial hypertrophy in fetal sheep. *Am J Physiol* 272(1 Pt 2):R201-7.
- Murthy S, Hui-Qi Q, Sakai T, Depace DE und Fondacaro JD (1997) Ischemia/ reperfusion injury in the rat colon. *Inflammation* 21(2):173-90.
- Myers RE, Hill DE, Holt AB, Scott RE, Mellits ED und Cheek DB (1971) Fetal Growth Retardation Produced by Experimental Placental insufficiency in the Rhesus Monkey. *Biol neonate* 18:379-394.
- Myers SA und Ferguson R (1989) A population study of the relationship between fetal death and fetal growth. *ObstetGynecol* 74, 325.
- Nankervis CA & Nowicki PT (2000) Role of endothelin-1 in regulation of the postnatal intestinal circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278: G367-G375, 2000.
- Nankervis CA und Miller CE (1998) Developmental differences in response of mesenteric artery to

- acute hypoxia in vitro. *Am J Physiol* 274 (Gastrointest. Liver Physiol.37): G694-699.
- Nankervis CA und Nowicki PT (1995) Role of nitric oxide in regulation of vascular resistance in post-natal intestine. *Am J Physiol* 268(6 Pt 1):G949-58.
  - Nankervis CA, Schauer GM, Miller CE (2000) Endothelin-mediated vasoconstriction in post-ischemic newborn intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 279: G683-G691.
  - Nankervis CA, Schauer GM, Miller CE (2000) Endothelin-mediated vasoconstriction in postischemic newborn intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* Oct;279(4):G683-91.
  - Neerhof MG (1995) Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol* 22: 375-385
  - Neutze I, Wyler F und Rudolf A (1968) Use of radioactive microspheres to assess distribution of cardiac output in rabbits. *Am J Physiol* 215: 486-495.
  - Nguyen TT, Tseng YT, McGonnigal B, Stabila JP, Worrell LA, Saha S und Padbury JF (1999) Placental biogenic amine transporters: in vivo function, regulation and pathobiological significance. *Placenta* 20(1):3-11.
  - Nickel R, Schummer A und Seiferle E: Lehrbuch der Anatomie der Haussäugetiere (1987) Band 2:Eingeweide. Berlin, Hamburg, Verlag Paul Parey.
  - Nobiling R (2001) The renin-angiotensin system: from the renal basis to an organ-specific subsystem in the pancreas. *JOP* 2(1):9-12.
  - Nowicki P (1990b) Intestinal Ischemia and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 117 (1,2):14-19.
  - Nowicki P (1998) Effects of sustained flow reduction on postnatal intestinal circulation. *Am J Physiol* 275: 758-768.
  - Nowicki P und Miller C (1988) Autoregulation in the developing postnatal intestinal circulation. *Am J Physiol* 254:G189-G193.
  - Nowicki P und Miller C (1990a) Effects of sustained mesenteric nerve stimulation on postnatal intestinal hemodynamic. *Pediatr Res* 27.236A.
  - Nowicki P und Miller C (1992) Effect of increased tissue oxygen uptake on autoregulation in postnatal intestine. *Am J Physiol* 263(Gastrointest.Liver Physiol. 26): 690-694.
  - Nowicki P und Minnich L (1999) Effects of systemic hypotension on postnatal intestinal circulation: role of angiotensin. *Am J Physiol* 276(Gastrointest.Liver Physiol. 39): 341-352.
  - Nowicki P und Nankervis C (1994) The role of circulation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinat* 21: 219-234.
  - Nowicki P, Miller C und Edwards R (1991) Effects of hypoxia and ischemia on autoregulation in postnatal intestine. *Am J Physiol* 261: G152-G157.
  - Nowicki P, Miller R, Hansen N und Hayes J (1985) Gastrointestinal Blood Flow and O<sub>2</sub> uptake in Piglets: Recovery from Hypoxemia. *Pediatric Research* 19:1197-1200.
  - Nowicki PT, Hansen NB und Menke JA (1987) Intestinal blood flow and oxygen uptake in the neonatal piglet during reduced perfusion pressure. *Am J Physiol* 252(2 Pt 1):G190-4.
  - Nowicki PT, Miller CE und Haun SE (1988) Effects of arterial hypoxia and isoproterenol on in vitro postnatal intestinal circulation. *Am J Physiol* 255(5 Pt 2):H1144-8.
  - Nowicki PT, Nankervis CA und Miller CE (1993) Effects of ischemia and reperfusion on intrinsic vascular regulation in the postnatal intestinal circulation *Pediatr Res* 33(4 Pt 1):400-4.

- Nowicki PT, Stonestreet BS, Hansen NB, Yao AC und Oh W (1983) Gastrointestinal blood flow and oxygen consumption in awake newborn piglets: effect of feeding. *Am J Physiol* 245(5 Pt 1):G697-702.
- Odle J, Benevenga N und Crenshaw T (1992) Evaluation of [1-14C]-medium-fatty acid oxygenation by neonatal piglets using continuous infusion radiotracer kinetic methodology. *J Nutr* 122:2183-2192.
- Oliver MH, Harding JE, Breier BH und Gluckman PD (1996) Fetal insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-II are regulated differently by glucose or insulin in the sheep fetus. *Reprod Fertil Dev* 8:167-172.
- Oliver MH, Harding JE, Breier BH, Evans PC und Gluckman PD (1993) Glucose but not a mixed amino acid infusion regulates insulin-like growth factor-1 concentration in fetal sheep. *Pediatr Res* 34, 62-65.
- Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH und Simmonds SJ (1993) Early growth and death from cardiovascular disease in women. *Br Med J* 307, 1519-1524.
- Owens J, Owens P und Robinson J (1988) Experimental fetal growth retardation: metabolic and endocrine effects. In: *Advances in fetal physiology: reviews in honour of G.C. Liggins*. Ed.: Gluckmann, Nathanielsz und Johnston. Ithaka, New York, Perinatology Press.
- Owens JA (1991) Endocrine and substrate control of fetal growth: placental and maternal influences and Insulin-like growth factors. *Reprod Fertil Dev* 3, 501-517.
- Oyen N, Skjaerven R, Little RE und Wilcox AJ (1995) Fetal growth retardation in Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) babies and their siblings. *Am J Epidemiol* 142, 84-90.
- Ozanne SE, Wang CL, Coleman N und Smith GD (1996) Altered muscle insulin sensitivity in the male offspring of protein-malnourished rats. *Am J Physiol* 271(6 Pt 1):E1128-34
- Padbury J, Polk D, Newnham J und Lam R (1985) Neonatal adaption: greater sympathoadrenal response in preterm than full-term fetal sheep at birth. *Am J Physiol* 248; 443-449.
- Padbury JF, Tseng YT, McGonnigal B, Penado K, Stephan M und Rudnick G (1997) Placental biogenic amine transporters: cloning and expression. *Brain Res Mol Brain Res* 45(1):163-8.
- Papparella A, DeLuca FG, Oyer CE, Pinar H und Stonestreet BS (1997) Ischemia-reperfusion injury in the intestines of newborn pigs. *Pediatr Res* 42(2):180-8.
- Parkinson CE, Wallis S und Harvey D (1981) School achievement and behaviour of children who are small-for-dates at birth. *Dev Med Child Neurol* 23, 41-50.
- Parks DA und Granger DN (1986) Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 250(6 Pt 1):G749-53.
- Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK und Seidman DS (1995) The cognitive outcome of full term for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol* 85, 452-456.
- Pearce FJ, Weiss PR, Miller JR und Drucker WR (1983) Effect of hemorrhage and anoxia on hepatic gluconeogenesis and potassium balance in the rat. *J Trauma* 23(4):312-6.
- Pekas J (1986): Gastrointestinal response of swine to feed intake and dietary fiber. In: *Swine in Biomedical research*. Ed.: Tumbleson, M. New York, Plenum Press.
- Perry MA, Wadhwa S, Parks DA, Pickard W und Granger DN (1986) Role of oxygen radicals in ischemia-induced lesions in the cat stomach. *Gastroenterology* 90(2): 362-7.

- Phillips GJ, Langley-Evans SC, Benediktsson R, Seckle JR, Edwards CR und Jackson AA (1994) The role of dietary protein restriction during pregnancy on the activity of placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Proceedings of the Nutrition Society*. 170 A, 53.
- Phipps K, Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C und Clark PM (1993) Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 36, 225-228.
- Pison CM, Chauvin C, Fontaine E, Catelloni F, Keriél C, Paramelle B und Leverve XM (1995) Mechanism of gluconeogenesis inhibition in rat hepatocytes isolated after in vivo hypoxia. *Am J Physiol* 268(5 Pt 1):E965-73.
- Pohlmann A (1909) The course of the blood through the heart of the fetal mammal, with a note on the reptilian and amphibian circulations. *Anat Res* 3.75-109.
- Price WA, Stiles AD, Moats-Staats BM und D'Ercole AJ (1992) Gene expression of insulin-like growth factors (IGFs), the type 1 IGF receptor, and IGF-binding proteins in dexamethasone-induced fetal growth retardation. *Endocrinology* 130: 1424-1432.
- Price WA, Stiles AD, Moats-Staats BM und D'Ercole AJ (1992) Gene expression of insulin-like growth factors (IGFs), the type 1 IGF receptor, and IGF-binding proteins in dexamethasone-induced fetal growth retardation. *Endocrinology* 130: 1424-1432.
- Pryor J (1997) The identification and long term effects of fetal growth restriction. *Br J Obstet Gynaecol* 104: 1116-1122.
- Randall G (1986) Chronic implantation of catheters and other surgical techniques in fetal pigs. In: Swine in Biomedical research. Ed.: Tumbleson, M. New York, Plenum Press.
- Reber KM und Nowicki PT (1998) Pressure and flow characteristics of terminal mesenteric arteries in postnatal intestine. *Am J Physiol* 274, G290-298.
- Reinisch JM, Simon NG, Karow WG und Gandelman R (1978) Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 202: 436-438.
- Reitan JA und Warpinski MA (1975) Cardiovascular effects of pancuronium bromide in mongrel dogs. *Am J Vet Res* 36(9):1309-11.
- Resnick O, Miller M, Forbes W, Hall R, Kemper T, Bronzino J und Morgane PJ (1979) Developmental protein malnutrition: Influences on the central nervous system of the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 3:233-246.
- Richardson P und Withrington P (1982) Physiological regulation of hepatic circulation. *Rev Physiol* 44: 57-69.
- Ringler GE, Kallen CB und Strauss JF 3<sup>rd</sup> (1989) Regulation of human trophoblast function by glucocorticoids: Dexamethasone promotes increased secretion of chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 124: 1625-1631.
- Robinson D, Weiner CP, Nakamura KT und Robillard JE (1990) Effect of intrauterine growth retardation on renal function on day one of life. *Am J Perinatol* 7: 343-346.
- Rosen CJ (1999) Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins: clinical implications. *Clin Chem* 45: 1384-1390.
- Rosso P und Winick M (1974) Intrauterine growth retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition. *J Perinat Med* 2: 147-160.

- Rubin DH, Krasilnikoff PA, Leventhal JM, Weile B und Berget A (1986) Effect of passive smoking on birth weight. *Lancet* 2,415.
- Rudolph AM und Heyman MA (1967) The circulation of the fetus in utero: methods of studying distribution of blood flow, cardiac output, and organ flow. *Circ Res* 21: 163-184.
- Sanderson M, Williams MA, Malone KE, Stanford JL, Emanuel I, White E und Daling JR (1996) Perinatal factors and the risk of breast cancer. *Epidemiology* 7, 34-37.
- Sara VR und Hall K(1990) Insulin like growth factors and their binding proteins. *Pediatr Res* 70, 591-614.
- Sara VR und Calsson-Skwirut C (1988) The biosynthesis and regulation of fetal insulin like growth factors. In `The endocrine control of the fetus `.(Eds. W.Kunzel and A.jensen) pp.223-235 (Springer-Verlag:Berlin).
- Sardella GL, Bech FR und Cronenwett JL (1990) Hemodynamic effects of glucagon after acute mesenteric ischemia in rats. *J Surg Res* 49(4):354-60.
- Satas S, Haaland K, Thoresen M und Steen P (1996) MAC for halothane and isoflurane during normothermia and hypothermia in the newborn piglet. *Acta Anaesthesiol Scand* 40: 452-456.
- Satas S, Hoem NO, Melby K, Porter H, Lindgren CG, Whitelaw A und Thoresen M. (2000) Influence of mild hypothermia after hypoxia-ischemia on the pharmacokinetics of gentamicin in newborn pigs. *Biol Neonate* 77(1):50-7.
- Schoenberg MH, Fredholm BB, Haglund U, Jung H, Sellin D, Younes M und Schildberg FW (1985) Studies on the oxygen radical mechanism involved in the small intestinal reperfusion damage. *Acta Physiol Scand* 124(4):581-9.
- Schoenberg MH, Muhl E, Sellin D, Younes M, Schildberg FW und Haglund U (1984) Posthypotensive generation of superoxide free radicals - possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage. *Acta Chir Scand* 150(4):301-9.
- Seckl JR (1998) Physiologic programming of the fetus. *Clin Perinatol* 25: 939-962.
- Shams M, Kilby MD, Somerset DA, Howie AJ, Gupta A, Wood PJ, Afnan M und Stewart PM (1998) 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction. *Hum Reprod* 13: 799-804.
- Shanklin DR und Cooke RJ (1993) Effects of intrauterine growth on intestinal length in the human fetus. *Biol Neonate* 64(2-3):76-81.
- Shaul PW, Cha CJ und Oh W (1989) Neonatal sympathoadrenal response to acute hypoxia: impairment after experimental intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* May 25(5):466-72.
- Shepherd AP (1982) Local control of intestinal oxygenation and blood flow. *Annu Rev Physiol* 44:13-27.
- Shepherd AP und Riedel GL (1982) Effect of pulsatile pressure and metabolic rate on intestinal auto-regulation. *Am J Physiol* 242(5):H769-75.
- Sherlock S (1978) Portal circulation and portal hypertension. *Gut* 19 (1): 70-83.
- Shulman R (1990) Oral insulin increases small intestinal mass and disaccharidase activity in the newborn miniature pig. *Pediatr Res* 28:171-175.
- Sibbons P, Spitz L und van Velzen D (1992a) Collateral blood flow in the distal ileum in neonatal

- piglets: a clue to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Pathol* 12 (1):15-27.
- Sibbons P, Spitz L und van Velzen D (1992b) Necrotizing enterocolitis induced by local circulatory interruption in the ileum of neonatal piglets. *Pediatr Pathol* 12 (1): 1-14.
  - Sibbons P, Spitz L, van Velzen D und Bullock G (1988) Relationship of Birth weight to the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis in the Neonatal Piglet. *Pediatr Pathol* 8:151-162.
  - Sils IV, Szlyk-Modrow PC, Tartarini KA, Matthew CB, Francesconi RP (2001) Effect of nitric oxide synthase inhibition on regional blood flow during hyperthermia. *J Therm Biol*; Feb 1;26(1):1-7.
  - Silver M (1990) Prenatal maturation, the timing of birth and how it may be regulated in domestic animals. *Exp Physiol* 75, 285-307.
  - Simmons RA, Flozak AS und Ogata ES (1993) The effect of insulin and insulin like growth factor-I on glucose transport in normal and small for gestational age fetal rats. *Endocrinology* 133: 1361-1368.
  - Simonetta G, Rourke AK, Owens JA, Robinson JS und McMillen IC (1997) Impact of placental restriction on the development of the sympathoadrenal system. *Pediatr Res* 42(6):805-11.
  - Smith CH, Moe AJ und Ganapathy V (1992) Nutrient transport pathways across the microvillous membrane of human placenta. *Am J Physiol* 12, 183-206.
  - Smolich JJ, Cox HS, Eisenhofer G und Esler MD (1997) Pulmonary clearance and release of norepinephrine and epinephrine in newborn lambs. *Am J Physiol* 273(1 Pt 1):L264-74.
  - Smolich JJ, Cox HS, Eisenhofer G, Esler MD (1997) Pulmonary clearance and release of norepinephrine and epinephrine in newborn lambs. *Am J Physiol* 273(1 Pt 1):L264-74.
  - Snoeck A, Remacle C, Reusens B und Hoet JJ (1990) Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate* 57(2):107-18.
  - Sobrevilla LA, Romero I, Kruger F und Whittumbury J (1968) Low oestrogen ecretion during pregnancy at high altitude. *Am J Obstet Gynecol* 102, 823.
  - Sonawane BR, Eriksson M, Catz C und Yaffe SJ (1983) Effect of protein depletion and intrauterine growth retardation on rat hepatic drug metabolism. *Dev Pharmacol Ther* 6: 239-247.
  - Stagno S, Pass RF, Dworsky ME und Alford CA (1983) Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 7(1):31-42.
  - Stauss HM, Morgan DA, Anderson KE, Massett MP und Kregel KC (1997) Modulation of baroreflex sensitivity and spectral power of blood pressure by heat stress and aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 272: H776-H784.
  - Steele PA, Flint AP und Turnbull AC (1976) Activity of steroid C-17,20-lyase in the ovine placenta: effect of exposure to foetal glucocorticoid. *J Endocrinol* 69:239-246.
  - Steven DH, Bass F, Jansen CJ, Krane EJ, Mallon K, Samuel CA, Thomas AL und Nathanielsz PW (1987) Ultrastructural changes in the placenta of the ewe after pituitary stalk section. *Q J Exp Physiol* 63, 221-229.
  - Stewart PM, Rogerson FM und Mason JI (1995) Type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase messenger RNA and activity in human placenta and fetal membranes: its relationship to birth weight and putative role in fetal adrenal steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 885-890.
  - Svendsen LS, Westrom BR, Svendsen J, Olsson AC und Karlsson BW (1991) Blood serum charac-



teristics of newborn pigs: comparison of unaffected pigs with pigs belonging to five mortality groups. *Acta Vet Scand* 32(3):287-99

- Szabo A, Kaszaki J, Boros M und Nagy S (1997) Possible relationship between histamine and nitric oxide release in the postischemic flow response following mesenteric ischemia of different durations. *Shock* 7(5):376-82.
- Szabo JS, Mayfield SR, Oh W und Stonestreet BS (1987) Postprandial gastrointestinal blood flow and oxygen consumption: effects of hypoxemia in neonatal piglets. *Pediatr Res*, Jan;21(1):93-8.
- Tahmasebi M, Puddefoot JR, Inwang ER und Vinson GP (1999) The tissue renin-angiotensin system in human pancreas. *J Endocrinol* 161(2):317-22.
- Tapanainen PJ, Bang P, Muller HL, Wilson K und Rosenfeld RG (1997) Hypoxia-induced changes in insulin-like growth factors and their binding proteins in pregnant rats. *Horm Res* 48(5):227-34.
- Tapanainen PJ, Bang P, Wilson K, Unterman TG, Vreman HJ und Rosenfeld RG (1994) Maternal hypoxia as a model for intrauterine growth retardation: effects on insulin-like growth factors and their binding proteins. *Pediatr Res* 36(2):152-8.
- Taylor DJ und Howie PW (1989) Fetal growth achievement and neurodevelopmental disability. *Br J Obstet Gynaecol* 96, 789-794.
- Tazuke SI, Mazure NM, Sugawara J, Carland G, Faessen GH, Suen LF, Irwin JC, Powell DR, Giaccia AJ und Giudice LC (1998) Hypoxia stimulates insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP- 1) gene expression in HepG2 cells: a possible model for IGFBP-1 expression in fetal hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 10188-10193.
- Thomas GR und Thibodaux H (1992) Transforming growth factor-beta 1 inhibits postischemic increases in splanchnic vascular resistance. *Biotechnol Ther* 3(3-4):91-100.
- Thorburn GD, Browne CA, Hay A, Mesiano S und Young IR (1988) Growth hormone and fetal growth: historical perspective. In „The Endocrine Control of the Fetus“. (Eds W. Kunzel and A.Jensen.) pp.1-18 (Springer Verlag: Berlin).
- Thoresen M, Satas S, Loberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, Penrice J, Robertson N, Haug E und Steen PA. (2001) Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res* 50(3): 405-11.
- Trahair JF, Avila CG und Robinson PM (1986b) Growth of the fetal sheep small intestine. *Growth* 50 (2):201-16.
- Trahair JF, DeBarro TM, Robinson JS und Owens JA (1997) Restriction of nutrition in utero selectively inhibits gastrointestinal growth in fetal sheep. *J Nutr* 127(4):637-41.
- Trahair JF, Harding R, Bocking AD, Silver M und Robinson PM (1986a) The role of ingestion in the development of the small intestine in fetal sheep. *Q J Exp Physiol* 71(1):99-104.
- Tsao PS, Aoki N, Lefer DJ, Johnson G 3rd, Lefer AM (1990) Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation* Oct;82(4):1402-12.
- Tumbleson M und Schmidt D (1986) Swine in Clinical Chemistry. In: Swine in Biomedical research. Ed.: Tumbleson M. New York, Plenum Press.
- Udall JN, Pang K, Fritze L, Kleinman R und Walker WA (1981) Development of gastrointestinal

- mucosal barrier. I. The effect of age on intestinal permeability to macromolecules. *Pediatr Res* 15(3):241-4.
- UN (1995) UN world population prospects - the 1994 revision. United Nations, New York.
  - Van Goudoever JB, Wattimena JD, Carnielli VP, Sulkers EJ, Degenhart HJ und Sauer PJ (1994) Effect of dexamethasone on protein metabolism in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 124(1):112-8.
  - Van Martens E, Harel SH und Zammenhof S (1975) Experimental intrauterine growth retardation: A new animal model for the study of altered brain development. *Biol Neonate* 26:221-231.
  - Vandebrosche RC und Kirchner JT (1998) Intrauterine Growth Retardation“ *Am Fam Physician*; Oct 15;58(6):1384-90, 1393-4.
  - Velasquez OR, Tso P und Crissinger KD (1993) Fatty acid-induced injury in developing piglet intestine: effect of degree of saturation and carbon chain length. *Pediatr Res* 33(6):543-7.
  - Vijayakumar M, Fall CH, Osmond C und Barker DJ (1995) Birth weight, weight at one year, and left ventricular mass in adult life. *Br Heart J* 73(4):363-7.
  - Villalobos-Molina R, Saavedra-Molina A und Devlin TM (1998) Effect of hypoxia and reoxygenation on metabolic pathways in rat hepatocytes. *Arch Med Res* 29(3):219-23.
  - Villar J und Belizan JM (1982) The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 37, 499-506.
  - Villar J, de Onis M, Kestler E, Bolanos F, Cerezo R und Bernedes H (1990) The differential morbidity of the intrauterine growth retardation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 163, 151-157.
  - Villar J, Smeriglio V, Martorell R, Brown CH und Klein RE (1984) Heterogenous growth and mental development of intrauterine growth-retarded infants during the first three years of life. *Pediatrics* 74, 783-791.
  - Wagner H, Jones E und Tow D (1965) A method study of the peripheral circulation in man. *J Nuc Med* 6: 150-154.
  - Walker AH, Ross RK, Haile RW und Henderson BE (1988) Hormonal factors and risk of ovarian germ cell cancer in young women. *Br J Cancer* 57, 418-422.
  - Walker WH, Fitzpatrick SL, Barrera-Saldana HA, Resendez-Perez D und Saunders GF (1991) The human placental lactogen gene. Structure, function, evolution and transcriptional regulation. *Endocrinol Rev* 12, 316-328.
  - Ward RM (1994) Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin Perinatol* 21:523-542.
  - Warren D und Ledingham I (1974) Measurement of cardiac output distribution using microspheres. Some practical considerations. *Cardiovas Res* 8: 570-581.
  - Waterson AP (1979) Virus infections during pregnancy. *Br Med J* ii,564.
  - Watson RR & McMurray DN (1979) The effects of malnutrition on secretory and cellular immune processes. *Crit Rev Food Sci Nutr* 12: 113-159.
  - Waynforth HB & Flecknell PA: Experimental and surgical techniques in the rat. Second Edition, Academic Press, London, 1994.
  - Weaver LT, Austin S und Cole TJ (1991) Small intestinal length: a factor essential for gut adaption. *Gut* 32:1321-1323.

- Weiskopf RB und Bogetz MS (1985) Cardiovascular actions of nitrous oxide or halothane in hypovolemic swine. *Anesthesiology* 63(5):509-16.
- Whitelaw A, Karlson BR, Haaland K, Dahlin I, Stehen PA und Thoresen M (1991) Hypocapnia and cerebral ischaemia in hypotensive newborn piglets. *Archives of Disease in Childhood* 66: 1110-1114.
- WHO (1995) Maternal anthropometry and pregnancy outcomes –A WHO collaborative study. *Bull WHO* 73 (Suppl.), 1-98.
- Widdowson EM (1971) Intrauterine growth retardation in the pig. I. Organ size and cellular development at birth and after growth to maturity. *Biol Neonate* 19: 329-340.
- Wigglesworth JS (1964) Experimental growth retardation in the foetal rat. *J Path Bact*; 88:1-13.
- Williams (1982): “Fetal growth and perinatal Viability in California.“ *Obstet Gynecol* 59, 624-632.
- Williams AF und Jones M (1992) Dexamethasone increases plasma amino acid concentrations in bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 67(1 Spec No):5-9.
- Wollmann HA (1998a) Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 49: 1-6.
- Wollmann HA (1998b) Intrauterine Wachstumsretardierung. *Monatsschr kinderheilkd* 146: 714-726.
- Woodall SM, Breier BH, Johnston BM, Bassett NS, Barnard R und Gluckman PD (1999) Administration of growth hormone or IGF-I to pregnant rats on a reduced diet throughout pregnancy does not prevent fetal intrauterine growth retardation and elevated blood pressure in adult offspring. *J Endocrinol* 163 (1):69-77
- Woodall SM, Johnston BM, Breier BH und Gluckman PD (1996) Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring. *Pediatr Res* 40:13, 438-443.
- Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R (2001) Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 49:460-467
- Wulf KH (1981) Das Plazentainsuffizienzsyndrom. In: Gynäkologie und Geburtshilfe. Grundlagen, Pathologie, Prophylaxe, Diagnose, Therapie in 3 Bänden. Bd.II/1.Ed.:Käser,V., Friedberg, K., Ober, K., Thomsen, J.und Zander. Stuttgart, New York,Thieme Verlag.
- Xu RJ (1996a) Development of the newborn GI tract and its relation to colostrum/milk intake: a review. *Reprod Fertil Dev* 8(1):35-48
- Xu RJ, Mellor DJ, Birtles MJ, Reynolds GW und Simpson HV (1994) Impact of intrauterine growth retardation on the gastrointestinal tract and the pancreas in newborn pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* Feb;18(2):231-40.
- Xu RJ, Mellor DJ, Birtles MJ, Reynolds GW, Simpson HV, Breier BH und Gluckman PD (1996b) Morphological changes in the oesophagus of newborn pigs: effects of age, diet and oral insulin-like growth factor I (IGF-I) or IGF-II. *Reprod Fertil Dev* 8:903-9.
- Yajnik CS, Fall CH, Vaidya U, Pandit AN, Bavdekar A, Bhat DS, Osmond C, Hales CN und Barker DJ (1995) Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children. *Diab Med* 12, 330-336.
- Yerushalmy J (1971) The relationship of parent's cigarette smoking to outcome of pregnancy. Implications as to the problem of interfering causation from observed causes. *Am J Epidemiol* 93, 443

**Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. R. Bauer, für die Überlassung des Themas sowie für die Anleitung und Betreuung während der praktischen und theoretischen Umsetzung des Themas. Insbesondere möchte ich für die wertvollen Ratschläge und die anregende Diskussion herzlich danken.

Auch Herrn Dr. B. Walter bin ich für die hilfreiche Unterstützung und Anleitung im Rahmen der tierexperimentellen Arbeit, seine zahlreichen Hinweise und den regen Gedankenaustausch während der Bearbeitung des Themas dankbar.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,  
ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,  
mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Privatdozent Dr. R. Bauer, Institut für Pathophysiologie Jena,  
die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,  
dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und  
dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 15.08.2003

.....  
Christian Hubold

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

Geburtsdatum	28. Juli 1970
Geburtsort	Sömmerda
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

### **Schulbildung:**

09/1977 bis 08/1987	Polytechnische Oberschule, Sömmerda
09/1987 bis 08/1989	Erweiterte Oberschule (Abitur), Sömmerda
09/1989 bis 10/1989	Vorpraktikum zum Medizinstudium auf der Intensiv- therapie-Station des Kreiskrankenhauses Sömmerda
11/1989 bis 04/1990	Wehrdienst
05/1990 bis 10/1990	Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz, Sömmerda
11/1990 bis 10/1991	Krankenpflegerisches Praktikum auf der Unfallchirur- gischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Sömmerda

### **Studium:**

11/1991	Beginn des Humanmedizinstudiums an der Friedrich- Schiller-Universität Jena
---------	--

#### Famulaturen

03/1994 bis 04/1994	Kreiskrankenhaus Sömmerda (Innere Medizin)
09/1994 bis 10/1994	Praxis Dr. Weiß, Erfurt (Dermatologie)
03/1995 bis 04/1995	Klinik für Innere Medizin, Haus Dornburger Straße, Jena, (Innere Medizin)
09/1995 bis 10/1995	Landeskrankenanstalten Salzburg (Unfallchirurgie)

#### Prüfungen

07/1992	Vorphysikum
07/1993	Physikum
08/1994	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/1996	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/1997 bis 12/1997	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Praktisches Jahr**

10/1996 bis 01/1997 Klinik für Chirurgie, Jena  
02/1997 bis 05/1997 Klinik für Innere Medizin I, Jena  
06/1997 bis 09/1997 Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Jena

### **Berufliche Ausbildung**

01/1998 bis 06/1999 Arzt im Praktikum an der Klinik für Innere Medizin I der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
seit 07/1999 Assistenzarzt an der Klinik für Innere Medizin I der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena in Facharztausbildung  
zum Internisten

Jena, den 15.08.2003

.....

Christian Hubold